

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt du TEP-scanner et de la biologie moléculaire pour la prise en charge
des sarcomes myéloïdes : étude rétrospective multicentrique dans les Hauts-
de-France**

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2023 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Maxime DUFOSSÉ**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bruno QUESNEL

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Nicolas DUPLOYEZ

Monsieur le Docteur Romain DUBOIS

Monsieur le Docteur Gauthier DELABY

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Laure GOURSAUD

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres aux auteurs.

ABRÉVIATIONS

¹⁸FDG : 18-Fluoro-DésoxyGlucose

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ASXL1 : ASXL Transcriptional Regulator 1

BCR::ABL1 : Breakpoint Cluster Region / Abelson 1

BOM : Biopsie Ostéomédullaire

bZIP : Basic Leucine Zipper

CBFβ::MYH11 : Core Binding Factor β / Myosin Heavy Chain 11

CD : Cluster de Différenciation

CEBPA : CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNV : Copy Number Variation

DDX41 : DEAD-Box Helicase 41

DEK::NUP214 : DEK proto-oncogen / Nucleoporin 214

DNMT3A : DNA Methyltransferase 3 Alpha

EBMT : European society for Blood and Marrow Transplantation

ELN : European Leukemia Net

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EZH2 : Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit

FAB : Franco-Americano-British

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

FLT3-ITD : FMS-Like Tyrosine Kinase-3 Internal Tandem Duplication

FLT3-TKD : FMS-Like Tyrosine Kinase-3 Tyrosine Kinase Domain

GATA2 : Guanine-Adenine-Thymine-Adenine binding protein 2

GOELAMS : Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang

Gy : Grays

HES : Hématéine – Éosine – Safran

HLA-DR : *Human Leukocyte Antigen – DR isotype*

HR : *Hazard Ratio*

IC₉₅ : Intervalle de Confiance à 95%

IDH1 : Isocitrate Deshydrogenase 1

IDH2 : Isocitrate Deshydrogenase 2

ILROG : *International Lymphoma Radiation Oncology Group*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KMT2A : Lysine N-Méthyltransférase 2A

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

LAP : Leucémie Aiguë Promyélocytaire

MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinases*

MECOM : MDS1 and EVI1 Complex locus

MGG : May-Grünwald Giemsa

MLL : Mixed Lineage Leukemia

MLLT3 : Mixed Lineage Leukemia Translocated to chromosome 3

MPO : Myéloperoxydase

MRC : *Medical Research Council*

MRD : *Minimal Residual Disease*

MTV : *Metabolic Tumor Volume*

NGS : *Next-Generation Sequencing*

NK : *Natural Killer*

NPM1 : Nucleophosmin 1

NUP98 : Nucleoporin 98

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : Overall Survival

PML::RARA : Promyelocytic Leukemia / Retinoic Acid Receptor Alpha

RAD21 : RAD21 cohesin complex component

RBM15::MRTFA : RNA Binding Motif protein 15 / Myocardin-Related Transcription Factor A

RQ-PCR : Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction

RT-MLPA : Reverse Transcriptase Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

RUNX1 : Runt-related transcription factor 1

RUNX1T1 : RUNX1 partner Transcriptional co-repressor 1

SF3B1 : Splicing Factor 3b Subunit 1

SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

SMC1A : Structural Maintenance Of Chromosomes 1A

SMD : Syndrome Myélodysplasique

SMD/SMP : Syndrome Myélodysplasique / Syndrome Myéloprolifératif

SMP : Syndrome Myéloprolifératif

SRSF2 : Serine/arginine-Rich Splicing Factor 2

STAG2 : Stromal Antigen 2

SUV : Standardized Uptake Value

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TET2 : Tet methylcytosine dioxygenase 2

TLG : Total Lesion Glycolysis

TMTV : Total Metabolic Tumor Volume

TP53 : Tumor Protein p53

U2AF1 : U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1

VAF : Variant Allele Fraction

WT1 : Wilms' Tumor 1

SOMMAIRE

AVERTISSEMENT	2
ABRÉVIATIONS	4
SOMMAIRE	8
INTRODUCTION	10
I. La leucémie aiguë myéloïde.....	12
A. Diagnostic et examens complémentaires	14
1. Numération et formule sanguine.....	15
2. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire	16
3. Cytométrie de flux et immunohistochimie	17
4. Cytogénétique	18
5. Biologie moléculaire.....	19
a. Techniques utilisées.....	20
b. Voies de signalisation impliquées.....	21
B. Classifications du risque selon l'ELN 2017 et l'ELN 2022	22
II. Diagnostic du sarcome myéloïde	24
A. Présentations cliniques et radiologiques.....	24
B. Place du TEP-scanner au ¹⁸ FDG	27
1. Principes du TEP-scanner au ¹⁸ FDG.....	27
2. Applications actuelles en oncohématologie	29
3. Applications actuelles dans les sarcomes myéloïdes	30
C. Examen anatomopathologique	31
III. Prise en charge actuelle des sarcomes myéloïdes.....	34
A. Traitement par chimiothérapie	35
B. Traitement par thérapies ciblées et immunothérapies	36
C. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	37
D. Places de la radiothérapie et de la chirurgie	38
IV. Objectifs de ce travail.....	39
MÉTHODES	40
I. Population de l'étude.....	41
II. Données recueillies.....	41

A.	Données cliniques et épidémiologiques.....	41
B.	Données biologiques.....	42
C.	Données d'imagerie nucléaire.....	44
D.	Durée de suivi	46
III.	Analyses statistiques.....	46
	RÉSULTATS	48
I.	Population de l'étude.....	49
A.	Caractéristiques générales	49
B.	Caractéristiques cytogénétiques et moléculaires.....	52
1.	Caryotype médullaire et risque cytogénétique.....	52
2.	Analyses de biologie moléculaire sur moelle et sur sarcome	53
II.	Prise en charge thérapeutique des sarcomes myéloïdes	59
A.	Résultats sur l'ensemble de la population.....	59
B.	Résultats chez les patients au diagnostic de l'hémopathie aiguë.....	60
1.	Analyses de survie selon les modalités de traitements.....	61
2.	Courbe de survie en fonction de l'atteinte médullaire	62
III.	Analyse des données relatives au TEP-scanner au ¹⁸ FDG	64
A.	Paramètres du TEP-scanner au diagnostic de sarcome	64
B.	Paramètres du TEP-scanner à la réévaluation de l'hémopathie.....	65
1.	Utilisation du SUV _{max} et du score de Deauville	65
2.	Utilisation du TMTV et du TLG total.....	68
C.	Association entre données de biologie moléculaire et TEP-scanner.	70
IV.	Facteurs prédictifs de la survie au diagnostic de sarcome	73
	DISCUSSION	75
	Conclusion.....	82
	BIBLIOGRAPHIE	83

INTRODUCTION

Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), mise à jour en 2022, le sarcome myéloïde est défini par une prolifération extramédullaire de cellules myéloïdes immatures altérant l'architecture du tissu envahi (1). Celui-ci est également nommé sarcome granulocytaire, terme évoquant la différenciation myéloïde lors de l'hématopoïèse. Néanmoins, ces 2 précédentes appellations n'évoquent pas le caractère immature de la prolifération tumorale. Une autre appellation utilisée pour nommer la même entité est le terme « chlorome » devant la couleur verdâtre de la tumeur, liée à la couleur naturelle de la myéloperoxydase (MPO) lors de son exposition à l'air (2).

L'incidence précise des sarcomes myéloïdes est inconnue. Les multiples dénominations pour caractériser ces proliférations granulocytaires tissulaires ne facilitent pas le recueil de données épidémiologiques, mais la rareté de cette entité et ses difficultés diagnostiques, en particulier des formes isolées, sont grandement responsables de la pauvreté de ces données (3). De plus, le diagnostic de certitude est posé par l'examen anatomopathologique, non réalisé de façon systématique en routine lorsque le diagnostic paraît évident au clinicien ou ne modifie pas la prise en charge thérapeutique. Cela conduit très certainement à une sous-estimation de l'incidence de ces proliférations extramédullaires.

Pour les formes isolées, c'est-à-dire sans atteinte médullaire associée, l'incidence est estimée à environ 2 cas par million d'habitants (4). Les formes associées à une leucémie aiguë myéloïde (LAM) sont plus fréquentes, bien que restant rares par définition. Au diagnostic, via l'utilisation d'un registre américain de grande envergure, Goyal et al. (5) estiment qu'environ 0,8% des LAM sont associées à une atteinte extramédullaire, correspondant à une incidence en population générale proche des formes isolées.

Néanmoins, il est reconnu que les localisations extramédullaires sont beaucoup plus fréquentes à la rechute de LAM, en particulier après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (6).

Il n'est pas connu à ce jour de facteur de risque de développer un sarcome granulocytaire. A noter néanmoins qu'il existe une prépondérance masculine (3,7), retrouvée dans la majorité des études publiées sur cette hémopathie.

Le sarcome granulocytaire constitue une entité très hétérogène. La localisation du sarcome peut être unique ou multiple, envahissant n'importe quel tissu. Comme pour la LAM, les caractéristiques phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires peuvent être très différentes d'un patient à un autre. Enfin, il peut être isolé mais est plus fréquemment associé à une atteinte médullaire. Selon la définition de l'OMS, il peut être associé à (1) :

- Une leucémie aiguë myéloïde ;
- Un syndrome myélodysplasique (SMD) acutisé ;
- Un syndrome myéloprolifératif (SMP) acutisé ;
- Un syndrome myélodysplasique / syndrome myéloprolifératif (SMD/SMP) acutisé.

I. La leucémie aiguë myéloïde

La leucémie aiguë myéloïde est définie par une prolifération médullaire non contrôlée de progéniteurs granulocytaires avec blocage de différenciation. Historiquement, elles étaient classifiées en 1976 selon leur aspect cytologique par le groupe coopérateur FAB (*Franco-Americano-British*) (8). Néanmoins, les classifications cytologiques pures

présentent de nombreuses limites et n'ont aucun impact thérapeutique direct en dehors de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) (9). Actuellement, de nombreuses entités sont définies par l'OMS en fonction de la cytologie, mais aussi à l'aide de la cytogénétique et de la biologie moléculaire afin de combler les limites des précédentes classifications (**Tableau 1**) (1).

La leucémie aiguë myéloïde est une hémopathie maligne rare, avec une incidence proche de 5 cas pour 100 000 habitants par an dans le monde (10). L'incidence augmente avec l'âge, dont sa médiane au diagnostic est proche de 70 ans. Comme pour les sarcomes myéloïdes, il est décrit une prédominance masculine (11). La mortalité reste très élevée, avec une survie relative à 5 ans standardisée à l'âge estimée à 17% entre 2000 et 2007, particulièrement basse chez le sujet âgé (12).

La majorité des leucémies aiguës myéloïdes n'a pas d'étiologie identifiée. Les facteurs de risque les mieux connus sont les antécédents d'exposition aux benzènes, à une précédente chimiothérapie (en particulier les agents alkylants et les inhibiteurs de topoisomérase de type 2) ou aux radiations ionisantes (11,13). Il existe également des prédispositions génétiques, telles que le syndrome de Down, dont la trisomie 21 constitutionnelle augmente le risque de leucémie aiguë myéloïde dès la naissance (14). Une autre prédisposition, identifiée récemment, est la mutation constitutionnelle de *DDX41* (*DEAD-Box helicase 41*) (15), augmentant le risque de développer une leucémie aiguë myéloïde à l'âge adulte.

Tableau 1 : Différentes entités de leucémies aiguës myéloïdes selon l'OMS en 2022 (Khoury et al.)

Leucémies aiguës myéloïdes avec anomalies cytogénétiques spécifiques
Leucémie aiguë promyélocytaire avec fusion <i>PML::RARA</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec fusion <i>RUNX1::RUNX1T1</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec fusion <i>CBFB::MYH11</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec fusion <i>DEK::NUP214</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec fusion <i>RBM15::MRTFA</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec fusion <i>BCR::ABL1</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec réarrangement de <i>KMT2A</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec réarrangement de <i>MECOM</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec réarrangement de <i>NUP98</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec mutation de <i>NPM1</i>
Leucémie aiguë myéloïde avec mutation de <i>CEBPA</i>
Leucémie aiguë myéloïde « <i>secondary-like</i> »
Leucémie aiguë myéloïde avec autres anomalies génétiques définies
Leucémies aiguës myéloïdes définies par la différenciation
Leucémie aiguë myéloïde avec différenciation minimale
Leucémie aiguë myéloïde sans maturation
Leucémie aiguë myéloïde avec maturation
Leucémie aiguë basophile
Leucémie aiguë myélomonocytaire
Leucémie aiguë monoblastique
Leucémie aiguë érythroblastique
Leucémie aiguë mégacaryocytaire

A. Diagnostic et examens complémentaires

Le diagnostic positif de leucémie aiguë myéloïde était initialement basé sur la

cytologie médullaire uniquement. Jusque la quatrième classification de l’OMS en 2016 (16), le diagnostic était posé à l’unique condition de retrouver un excès de blastes supérieur ou égal à 20% au myélogramme ou à la biopsie ostéomédullaire (BOM) si nécessaire. La classification de l’OMS de 2022 ajoute des nuances (1), où l’excès de blastes n’est plus nécessaire s’il est retrouvé la présence d’une des anomalies cytogénétiques décrites dans la nouvelle classification (**Tableau 1**), à l’exception de la fusion *PML::RARA* (*Promyelocytic leukemia / Retinoic acid receptor alpha*) et de la mutation de *CEBPA* (*CCAAT enhancer binding protein alpha*) dans le domaine *bZIP* (*basic leucine zipper*). Par exemple, retrouver une mutation de *NPM1* (*Nucleophosmin 1*) permet d’affirmer le diagnostic de leucémie aiguë myéloïde, quelle que soit la blastose médullaire.

La réalisation initiale des examens complémentaires est orientée par les signes cliniques, fonctionnels et généraux présentés par le patient. L’interrogatoire et l’examen clinique retrouvent très fréquemment des signes d’insuffisance de production médullaire des cellules myéloïdes matures, comprenant le syndrome anémique, hémorragique et infectieux.

1. Numération et formule sanguine

La numération et/ou la formule sanguine sont souvent anormales au diagnostic de LAM, avec des anomalies pouvant être qualitatives et/ou quantitatives. En France, l’analyse du frottis sanguin se fait majoritairement après coloration au MGG (May-Grünwald Giemsa) (17). Il est possible de retrouver à la formule sanguine la présence de blastes circulants (18), parfois en nombre très important, définissant le caractère hyperleucocytaire de l’hémopathie lorsque leur nombre dépasse 50000/mm³ dans le sang (ou 10000/mm³ pour les leucémies aiguës promyélocytaires).

2. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire

Le prélèvement médullaire est indispensable pour affirmer le diagnostic de leucémie aiguë. Comme pour la numération sanguine, la coloration usuelle pour la lecture est le MGG. Le diagnostic de leucémie aiguë est formel si la blastose médullaire est supérieure ou égale à 20%. La morphologie des cellules est variable entre les différents types de leucémies aiguës myéloïdes mais aussi entre les individus. Certaines morphologies blastiques sont associées à certaines anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires, comme les blastes myéloïdes dits « *cup-like* », liés aux mutations de *NPM1* et *FLT3-ITD* (*FMS-like tyrosine kinase-3 internal tandem duplication*) (19).

La mise en évidence de l'activité enzymatique de la myéloperoxydase par méthode cytochimique permet d'affirmer le caractère myéloïde des cellules blastiques (20–22). Néanmoins, la négativité de cette réaction n'exclue pas le caractère myéloïde car elle est négative dans certains cas, comme pour les leucémies aiguës myéloïdes indifférenciées et mégacaryocytaires.

Il peut arriver que l'aspiration de liquide médullaire soit difficile ou que les prélèvements soient hémodilués, ce qui rend le diagnostic de certitude de leucémie aiguë myéloïde difficile, en particulier lorsque l'envahissement médullaire n'est pas majeur. Dans ce cas, la biopsie ostéomédullaire est réalisée. Cet examen n'est pas réalisé en première intention, n'étant pas justifié si l'aspiration est suffisante et étant plus invasive.

3. Cytométrie de flux et immunohistochimie

Les cellules sanguines expriment toutes des marqueurs membranaires appelés « clusters de différenciation » (CD). Ceux-ci sont différents en fonction de la lignée cellulaire et de leur stade de maturation. Identifier les marqueurs présents sur les cellules tumorales peut donc permettre d'identifier plus précisément le type de cellule pathologique. Il faut néanmoins se méfier de la potentielle perte d'expression de certains antigènes sur les cellules tumorales, mais également de l'expression aberrante d'autres marqueurs. Prenons l'exemple d'une série de LAM de type 0 selon la classification FAB (23). Toutes les cellules hématopoïétiques nucléées expriment le CD45, marqueur pouvant permettre de sélectionner ces cellules. Les cellules peu différenciées expriment fréquemment les marqueurs d'immatunité CD34 et HLA-DR (*Human leukocyte antigen – DR isotype*). Les cellules myéloïdes expriment précocement lors de la différenciation les marqueurs CD13 et CD33. Dans les LAM de type 0, ces précédents marqueurs sont tous fréquemment retrouvés de façon logique, mais il est aussi intéressant de montrer que le marqueur CD7 est fréquemment exprimé de façon aberrante, étant un marqueur physiologiquement exprimé uniquement des cellules lymphoïdes T.

La cytométrie de flux fournit donc une aide au diagnostic (20), mais également lors du suivi : une fois identifiée, la population tumorale peut être recherchée par cytométrie en flux après le traitement, afin de détecter la maladie résiduelle toujours existante jusqu'à un certain seuil (24). Cette technique a également un intérêt thérapeutique, où la détection de certains marqueurs antigéniques peuvent avoir un impact sur le traitement choisi, comme la présence du CD33 pouvant être ciblé par le gemtuzumab-ozogamycine, un anticorps monoclonal conjugué à un agent cytotoxique (25). Enfin, elle a également un impact

pronostique, où l'expression de certains marqueurs peut être d'impact pronostique péjoratif, comme l'expression de CD56 dans les LAM avec une t(8;21)(q22;q22) (**Figure 1**) (26,27).

La technique de cytométrie en flux est rapide et peu coûteuse. Elle a de plus l'avantage de pouvoir être effectuée sur sang ou sur moelle. Néanmoins, elle implique d'avoir une grande connaissance des clusters de différenciation et ne permet pas toujours de suivre l'hémopathie si les cellules n'ont pas de particularité phénotypique propre.

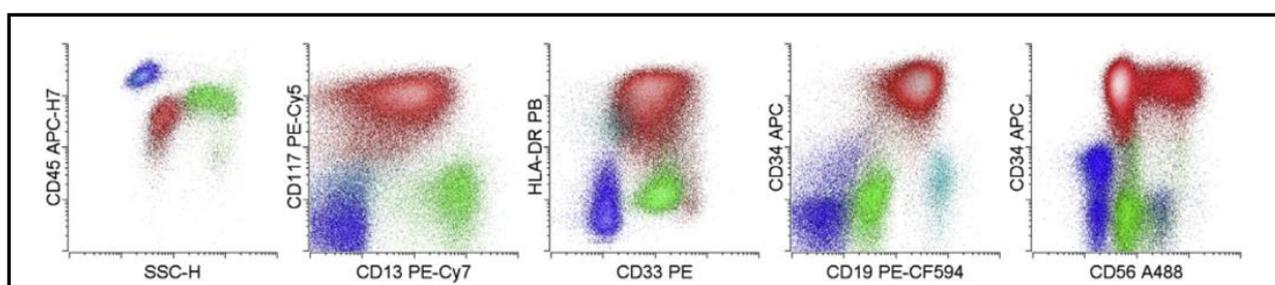


Figure 1 : Phénotype d'une LAM avec t(8;21) en cytométrie en flux, exprimant le CD45, le CD13 (de façon hétérogène), le CD117, HLA-DR, le CD33, le CD34 et le CD19. Le CD56 est également exprimé de façon aberrante (Chen et al.)

L'immunohistochimie est une technique complémentaire pouvant être utilisée dans les suites d'une biopsie ostéomédullaire. Elle est usuellement réalisée à l'examen anatomopathologique uniquement si les prélèvements sanguins et médullaires ne sont pas contributifs.

4. Cytogénétique

Les techniques de cytogénétique sont indispensables au diagnostic de l'hémopathie. Elles permettent d'identifier des anomalies de nombre et de structure des chromosomes. La première technique utilisée est le caryotype conventionnel. Les anomalies quantitatives, de

type perte ou addition d'un ou plusieurs chromosomes, sont facilement décelées par le caryotype conventionnel (28,29). Celui-ci permet également de détecter certaines délétions de grande taille et des translocations non réciproques (30). Néanmoins, toutes les anomalies peuvent ne pas être détectées, comme les translocations équilibrées ou les anomalies de petite taille.

Afin de combler les lacunes du caryotype, des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sont utilisées. Elles permettent de détecter des anomalies de petite taille et des translocations réciproques, à condition qu'elles soient recherchées spécifiquement (31). En effet, les sondes d'hybridation sont spécifiques de leur site de liaison et de l'anomalie recherchée. La détection de l'anomalie dépend donc de l'utilisation de la sonde adaptée.

5. Biologie moléculaire

La biologie moléculaire a un intérêt diagnostique, pronostique, de suivi et thérapeutique. Comme décrit précédemment, la détection de certaines mutations ou transcrits de fusion permet de définir à elle-seule la leucémie aiguë myéloïde (16). Certaines mutations de gènes sont associées à des pronostics plus favorables ou défavorables, comme cela est décrit dans les classifications de l'ELN (*European Leukemia Net*) (32,33). La surexpression de certains gènes ou la quantité de transcrits de fusion peut être suivie en maladie résiduelle, pouvant permettre d'adapter le traitement en cours si nécessaire ou de détecter une rechute moléculaire plus précocement que la rechute cytologique (34–36). Enfin, certaines mutations peuvent être ciblées par des molécules spécifiques, comme les mutations du gène *FLT3* (37,38) ou des gènes *IDH1* (*Isocitrate Deshydrogenase 1*) et *IDH2*

(*Isocitrate Deshydrogenase 2*) (39,40).

a. Techniques utilisées

La recherche de transcrits de fusion peut s'effectuer par RT-MLPA (*Reverse Transcriptase Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) (41), recherchant plusieurs transcrits bien définis en même temps, ce qui est particulièrement utile au diagnostic. Elle peut également s'effectuer par RQ-PCR (*Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction*), dont la technique est plus utile pour le suivi de la maladie résiduelle devant le caractère quantitatif et le ciblage d'un seul marqueur à la fois (36).

La recherche de mutations de gènes était historiquement réalisée par méthode Sanger. Des techniques de séquençage haut-débit sont aujourd'hui devenues nécessaires devant la découverte récente d'un nombre important de gènes impliqués dans les leucémies aiguës myéloïdes, dont les mutations ont un rôle potentiel sur le pronostic et doivent être connues pour une prise en charge adaptée. La recherche de mutations est donc maintenant réalisée par NGS (*Next-Generation Sequencing*), permettant de rechercher rapidement un grand nombre de mutations via une bibliothèque de gènes bien définie auparavant (42).

La recherche de mutations de *FLT3* est communément effectuée par méthode de fragments. Celle-ci a l'intérêt d'être rapide et de différencier les mutations *FLT3*-ITD et *FLT3*-TKD (*FMS-Like Tyrosine Kinase-3 Tyrosine Kinase Domain*), dont l'identification précoce peut permettre l'utilisation d'inhibiteurs de *FLT3* (43).

b. Voies de signalisation impliquées

De nombreux gènes mutés associés aux leucémies aiguës myéloïdes sont décrits à ce jour, dont l'ensemble s'agrandit d'années en années. De multiples voies de signalisation peuvent être impliquées dans la pathogénèse des leucémies aiguës myéloïdes et dans les mécanismes de résistance au traitement. Parmi ces grandes catégories de gènes, nous pouvons par exemple citer :

- Les gènes impliqués dans la méthylation de l'ADN, tels que *DNMT3A* (*DNA Methyltransferase 3 Alpha*) (44), *IDH1*, *IDH2* (45) et *TET2* (*Tet methylcytosine dioxygenase 2*) (46) ;
- Les gènes suppresseurs de tumeurs, comme *TP53* (*Tumor Protein p53*) (47) et *WT1* (*Wilms' Tumor 1*) (48) ;
- Les gènes impliqués dans le splicéosome, tels que *SF3B1* (*Splicing Factor 3b Subunit 1*) (49), *U2AF1* (*U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1*) (50) et *SRSF2* (*Serine/arginine-Rich Splicing Factor 2*) (51) ;
- Le gène *NPM1*, impliqué dans de nombreuses voies cellulaires, dont la mutation définit un sous-type de leucémie aiguë myéloïde selon l'OMS (16,34) ;
- Les gènes codant des facteurs de transcription, comme *RUNX1* (*Runt-related transcription factor 1*) (52,53), *CEBPA* (54) et *GATA2* (*Guanine-Adenine-Thymine-Adenine binding protein 2*) (55) ;
- Les gènes impliqués dans la cohésine, tels que *SMC1A* (*Structural Maintenance Of Chromosomes 1A*) (56), *STAG2* (*Stromal Antigen 2*) (57) et *RAD21* (*RAD21 cohesin complex component*) (58) ;
- Les gènes ayant un rôle dans les modifications de la chromatine, comme *ASXL1* (*ASXL Transcriptional Regulator 1*) (59,60) et *EZH2* (*Enhancer Of Zeste 2*

Polycomb Repressive Complex 2 Subunit) (61) ;

- Les gènes impliqués dans la transduction du signal, comme *FLT3* (43) et les gènes de la voie Ras/MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) (62).

B. Classifications du risque selon l'ELN 2017 et l'ELN 2022

Afin d'adapter les prises en charge, des classifications pronostiques sont régulièrement mises à jour, dont celle de l'ELN. Les dernières mises à jour datent de 2017 (**Tableau 2**) et 2022 (**Tableau 3**), apportant chacune leurs éléments nouveaux modifiant les prises en charge. Ces 2 dernières versions classent le risque en 3 groupes : favorable, intermédiaire et défavorable. Hors exception, comme les patients *NPM1* mutés ayant une décroissance insuffisante de leur maladie résiduelle en biologie moléculaire (34), les patients du groupe favorable n'ont pas d'indication à la réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première rémission complète. Les patients des groupes intermédiaire et défavorable ont une indication théorique d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première rémission complète.

La classification de 2022 enlève la notion de « ratio » pour la mutation *FLT3*-ITD, dont la présence classe dans le groupe de risque intermédiaire, indépendamment de la présence d'une mutation de *NPM1*. La présence d'une mutation de *TP53* ne classe dans le groupe de risque défavorable que si sa fréquence allélique est supérieure ou égale à 10%. Ont également été ajoutées dans le groupe défavorable les mutations d'un certain nombre de gènes fréquemment présentes chez les patients atteints d'une LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique.

Tableau 2 : Classification du risque des LAM selon l'ELN 2017 (Döhner et al.)

Risque selon l'ELN2017	Anomalies cytogénétiques et moléculaires
Risque favorable	t(8;21)(q22;q22.1) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; <i>CBF8-MYH11</i>
	<i>NPM1</i> muté sans mutation <i>FLT3-ITD</i> ou avec mutation <i>FLT3-ITD</i> ^{bas ratio}
	Mutation bi-allélique de <i>CEBPA</i>
Risque Intermédiaire	<i>NPM1</i> muté avec mutation <i>FLT3-ITD</i> ^{haut ratio}
	<i>NPM1</i> sauvage sans mutation <i>FLT3-ITD</i> ou avec mutation <i>FLT3-ITD</i> ^{bas ratio}
	t(9;11)(p21.3;q23.3) ; <i>MLL3-KMT2A</i>
	Anomalies cytogénétiques et moléculaires ne classant pas en favorable ou défavorable
Risque défavorable	t(6;9)(p23;q34.1) ; <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11q23.3) ; réarrangement de <i>KMT2A</i>
	t(9;22)(q34.1;q11.2) ; <i>BCR-ABL1</i>
	inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q23.2) ; <i>GATA2, MECOM (EVI1)</i>
	-5 ou del5q ; -7 ; -17/abn(17p)
	Caryotype complexe ; caryotype monosomal
	<i>NPM1</i> sauvage avec mutation <i>FLT3-ITD</i> ^{haut ratio}
	<i>RUNX1</i> muté
	<i>ASXL1</i> muté
	<i>TP53</i> muté

Le ratio de la mutation *FLT3-ITD* est considéré haut si supérieur à 0,5. A noter que les mutations d'*ASXL1* et de *RUNX1* ne sont considérées d'impact défavorable que si absence d'anomalie de risque favorable.

Tableau 3 : Classification du risque des LAM selon l'ELN 2022 (Döhner et al.)

Risque selon l'ELN2022	Anomalies cytogénétiques et moléculaires
Risque favorable	t(8;21)(q22;q22.1) / <i>RUNX1::RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) / <i>CBF8::MYH11</i>
	<i>NPM1</i> muté sans mutation <i>FLT3-ITD</i>
	Mutation de <i>CEBPA</i> dans le domaine <i>bZIP</i>
Risque Intermédiaire	<i>NPM1</i> muté avec mutation <i>FLT3-ITD</i>
	<i>NPM1</i> sauvage avec mutation <i>FLT3-ITD</i>
	t(9;11)(p21.3;q23.3) / <i>MLL3::KMT2A</i>
	Anomalies cytogénétiques et moléculaires ne classant pas en favorable ou défavorable
Risque défavorable	t(6;9)(p23;q34.1) / <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11q23.3) / réarrangement de <i>KMT2A</i>
	t(9;22)(q34.1;q11.2) / <i>BCR-ABL1</i>
	t(8;16)(p11.2;p13.3) / <i>KAT6A::CREBBP</i>
	inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q23.2) / <i>GATA2, MECOM (EVI1)</i>
	t(3q26.2;v) / réarrangement de <i>MECOM (EVI1)</i>
	-5 ou del5q ; -7 ; -17/abn(17p)
	Caryotype complexe ; caryotype monosomal
	Mutations de <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1</i> ou <i>ZRSR2</i>
	<i>TP53</i> muté avec fréquence allélique minimale de 10%

Les mutations de *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1* et *ZRSR2* sont considérées de risque défavorable uniquement si absence d'anomalie de risque favorable.

II. Diagnostic du sarcome myéloïde

Le diagnostic de sarcome myéloïde est anatomopathologique : il ne peut être posé qu'à l'aide de la réalisation d'une biopsie ou d'une exérèse devant la définition impliquant l'envahissement et l'altération de l'architecture d'un tissu non hématopoïétique. Ainsi, identifier des cellules myéloïdes immatures lors d'une cytoponction, par exemple d'une adénopathie, ne suffit pas à poser le diagnostic. De même, la présence de progéniteurs myéloïdes dans un liquide de tout type, qu'il soit céphalorachidien, pleural, péritonéal ou autre, ne rentre pas dans la définition du sarcome myéloïde, malgré le caractère de l'envahissement extramédullaire.

A. Présentations cliniques et radiologiques

La première difficulté pour diagnostiquer le sarcome myéloïde est de détecter l'envahissement tumoral. Si certaines localisations conduisent rapidement à la réalisation d'une biopsie devant la présentation clinique, de nombreuses autres atteintes ne seront détectées que par des examens d'imagerie, orientés par les symptômes présentés par le patient ou amenant parfois à des découvertes fortuites.

Une des localisations les plus fréquentes de sarcome myéloïde est l'atteinte cutanée. Comme pour l'ensemble des infiltrations extramédullaires, la physiopathologie est à ce jour inconnue. La présentation clinique est très variable et il n'existe pas de localisation préférentielle franche. La forme la plus typique est papuleuse ou nodulaire, souvent associée à des plaques érythémateuses de taille variable (**Figure 2A**) (63). D'autres formes plus rares existent également, comme l'érythrodermie, des ulcérations ou des macules

érythémateuses.

De nombreuses atteintes muqueuses ont également été observées. La plus connue est l'hypertrophie gingivale sur infiltration des gencives, plus fréquemment associée aux proliférations myélomonoblastiques ou monoblastiques (64). L'atteinte est le plus souvent diffuse (**Figure 2B**) mais peut aussi être localisée (65). D'autres localisations de la sphère oropharyngée ont été décrites (66). Les muqueuses génitales peuvent aussi être touchées (**Figure 2C**) (67–69). Enfin, il existe également des atteintes ophtalmologiques, pouvant toucher toute partie de l'œil (**Figure 2D**) (70).

Toutes les techniques d'imagerie conventionnelle peuvent avoir leur rôle dans la détection du sarcome myéloïde (71). Le choix de la technique employée est orienté par ce que recherche le clinicien. Néanmoins, le scanner (**Figure 2E**) (72) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (**Figure 2F**) (73) permettent une meilleure analyse morphologique.

Si l'imagerie structurelle garde une place importante lors des bilans diagnostiques, d'extension et de suivi en oncologie et en hématologie, l'imagerie nucléaire se développe grandement et prend une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients atteints d'une pathologie tumorale (74). C'est le cas en particulier de la tomographie par émission de positons (TEP) avec injection de 18-fluoro-désoxyglucose (¹⁸FDG) couplée au scanner, une imagerie fonctionnelle aussi appelée TEP-scanner.

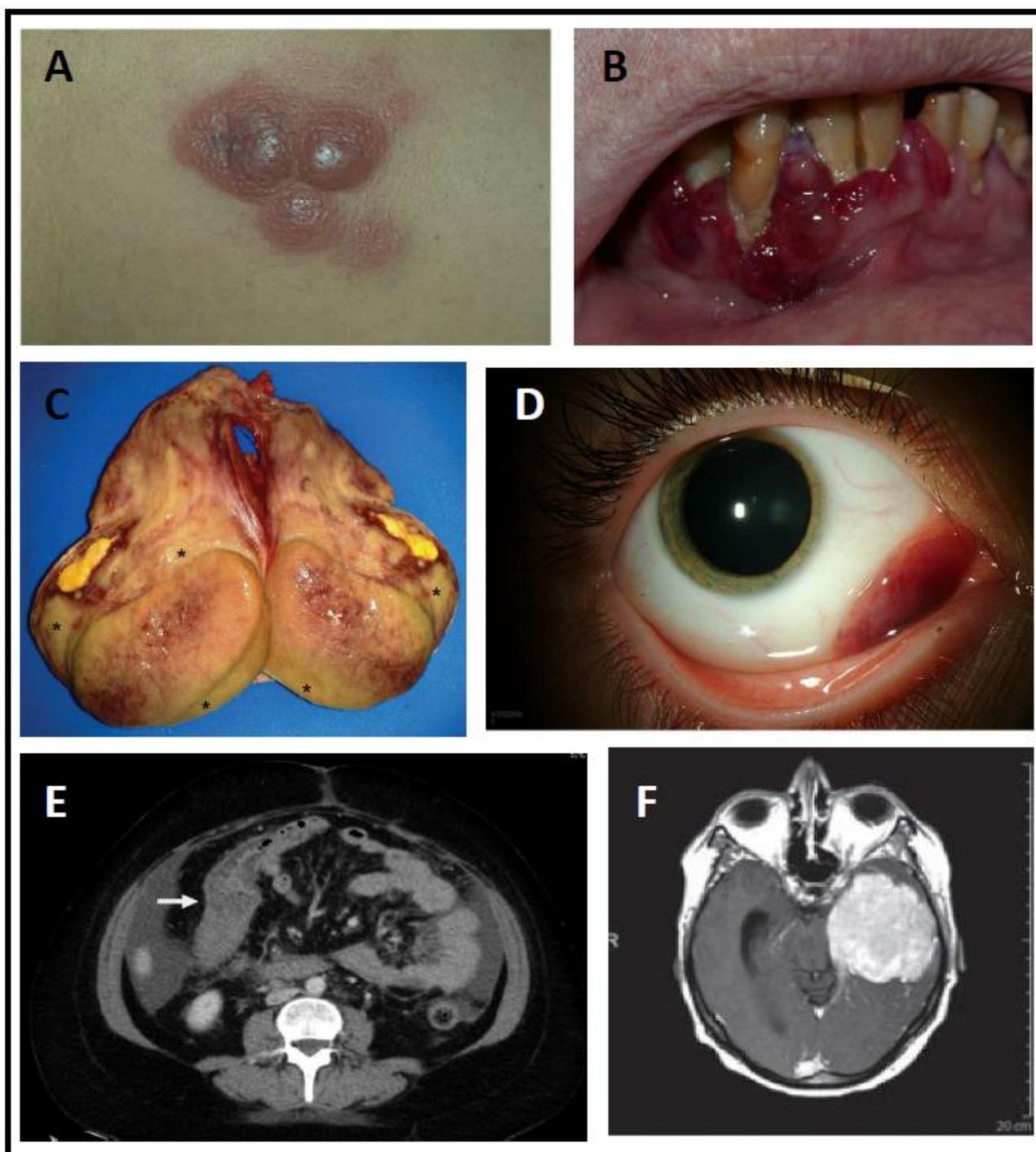


Figure 2 : **A.** Nodules érythémateux multiples dont l'examen anatomopathologique est en faveur d'un sarcome myéloïde cutané (Hayder et al.) **B.** Hypertrophie gingivale diffuse associée à une leucémie aiguë myéloïde (Sibaud et al.) **C.** Sarcome myéloïde testiculaire (Zago et al.) **D.** Sarcome myéloïde conjonctival (Hong et al.) **E.** Sarcome myéloïde du colon, visualisé sous la forme d'un épaissement de la muqueuse colique associé à de l'ascite au scanner abdominopelvien (Phatharacharukul et al.) **F.** Sarcome granulocytaire cérébral prenant le contraste à l'IRM cérébrale (Grier et al.)

B. Place du TEP-scanner au ^{18}F FDG

1. Principes du TEP-scanner au ^{18}F FDG

L'objectif du TEP-scanner au ^{18}F FDG est de détecter les parties du corps humain friandes en glucose. Certains organes ou tissus consomment naturellement beaucoup de glucose, comme le cerveau, les voies urinaires, le myocarde et de façon générale le tissu musculaire. En situation pathologique, les lésions inflammatoires, infectieuses et tumorales sont également très consommatrices de glucose, ce qui rend très intéressant le fait de pouvoir détecter cette activité en oncologie.

Afin de détecter les localisations où sont transportées en majorité les molécules de glucose, celles-ci ont été couplées à un atome de fluor radioactif, le ^{18}F , formant ensemble le ^{18}F FDG (75). Cette molécule a la particularité d'être un émetteur de positon à demi-vie courte, d'environ 110 minutes (76). Lorsque le positon émis rencontrera un électron, la réaction induite créera l'émission de 2 photons gamma dans 2 directions opposées. Cette émission de photons est captée par la caméra et permet de quantifier la concentration en traceur radioactif présente à un point précis grâce à la direction de l'émission captée (77). La concentration est ainsi quantifiée en *Standardized Uptake Value* (SUV), reflétant l'intensité de l'hypermétabolisme en un certain point en fonction de la dose injectée et du poids du patient. Pour une lésion donnée, il est déterminé un SUV_{max} , correspondant au SUV le plus élevé parmi l'ensemble des hypermétabolismes de cette même lésion. L'utilisation couplée du scanner permet d'illustrer précisément la localisation de ces hypermétabolismes. L'analyse morphologique par imagerie structurale peut ainsi être orientée par la suite si nécessaire.

Le TEP-scanner a ainsi un rôle admis dans la détection des lésions tumorales, que ce soit pour le diagnostic initial, pour la recherche de localisations synchrones ou pour la rechute. Il est important de noter que la détection peut être plus ardue dans les tissus naturellement avides de glucose, en particulier pour le cerveau. De plus, cet examen n'a bien sûr pas une sensibilité parfaite. Les lésions tumorales de trop petite taille ne seront pas détectées, en particulier les néoplasies in situ. Enfin, il existe également certaines tumeurs non avides de glucose, non détectées lors de l'examen.

En oncologie, il est aussi reconnu que le TEP-scanner peut avoir un rôle majeur pour la réévaluation de la maladie, comme cela a été montré à de multiples reprises pour le cancer du sein (78). La disparition ou la diminution significative de l'intensité des hypermétabolismes pathologiques peut être synonyme de réponse au traitement, alors que la stabilité ou l'augmentation du SUV_{max} d'une lésion peut signifier un échec de traitement. Il faut néanmoins se méfier de l'interprétation de la présence des hypermétabolismes, pouvant par exemple persister à cause de phénomènes inflammatoires locaux sans pour autant être le reflet d'une infiltration tumorale persistante. L'interprétation du TEP-scanner se fait donc impérativement avec l'aide du contexte clinicobiologique.

D'autres paramètres évalués au TEP-scanner sont également utilisés, principalement en recherche clinique, leur évaluation n'étant pas standardisée pour le moment. Le volume métabolique, ou MTV (*Metabolic tumor volume*), est une mesure fonctionnelle calculée pour chaque lésion. Chaque voxel ayant un hypermétabolisme supérieur à 41% du SUV_{max} de la lésion étudiée est inclus dans le volume métabolique d'une lésion (79). Le volume métabolique total (TMTV) correspond à la somme de l'ensemble des MTV. Le TLG (*Total lesion glycolysis*) correspond à la quantité de glucose consommée dans

une lésion. Cet autre paramètre fonctionnel est calculé à partir du MTV et du SUV moyen de la lésion (80). La somme des TLG peut également être calculée, appelée TLG total.

2. Applications actuelles en oncohématologie

La classe d'hémopathie pour laquelle le TEP-scanner au ^{18}F FDG a la plus grande place est le lymphome. Celui-ci est utilisé en routine au diagnostic, lors du suivi de l'hémopathie maligne et à la rechute (81). Le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, correspondant à la différence entre le SUV_{max} au diagnostic et à la réévaluation, est un paramètre couramment utilisé pour l'évaluation de la réponse au traitement. Néanmoins, s'il persiste un hypermétabolisme à la réévaluation, celui-ci ne permet pas de définir une réponse complète ou non. Pour pallier à cela, il a été validé pour la majorité des lymphomes l'utilisation du score de Deauville (**Tableau 4**) (82,83), permettant de définir la réponse complète, partielle et la maladie stable ou progressive. Le TEP-scanner a également sa place pour d'autres hémopathies, telles que le myélome multiple ou la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

Tableau 4 : Score de Deauville (John et al.)

Score	SUV_{max} des lésions	Réponse au traitement
1	Inférieur au bruit de fond	Réponse complète
2	Inférieur à l'activité médiastinale	
3	Supérieur à l'activité médiastinale mais inférieur à l'activité hépatique	
4	Modérément supérieur à l'activité hépatique	Réponse partielle
5	Fortement supérieur à l'activité hépatique ou apparition de nouvelles lésions	Maladie stable ou progression
X	Apparition de nouvelles lésions dont le caractère malin est incertain	Inconnue

3. Applications actuelles dans les sarcomes myéloïdes

L'utilisation du TEP-scanner n'est pas fréquente dans les hémopathies myéloïdes. Le sarcome granulocytaire n'est pas recherché de façon systématique au diagnostic d'hémopathie myéloïde, étant une entité rare et dont la présence asymptomatique modifie rarement la prise en charge thérapeutique. De plus, l'incidence des sarcomes granulocytaires est connue très faible, bien que probablement sous-estimée. Cela conduit inévitablement à une bibliographie très pauvre sur l'utilisation du TEP-scanner chez les patients atteints d'un sarcome myéloïde (74).

La bonne sensibilité du TEP-scanner pour détecter le sarcome myéloïde a été montrée à plusieurs reprises sur des petites séries de patients (74,84). Le sarcome granulocytaire est une lésion fréquemment avide de glucose, ce qui conduit à l'observation d'un hypermétabolisme lésionnel au TEP-scanner (85). De plus, il est fréquent de retrouver d'autres localisations synchrones, qu'il peut être important de connaître afin d'adapter la prise en charge (**Figure 3**) (86).

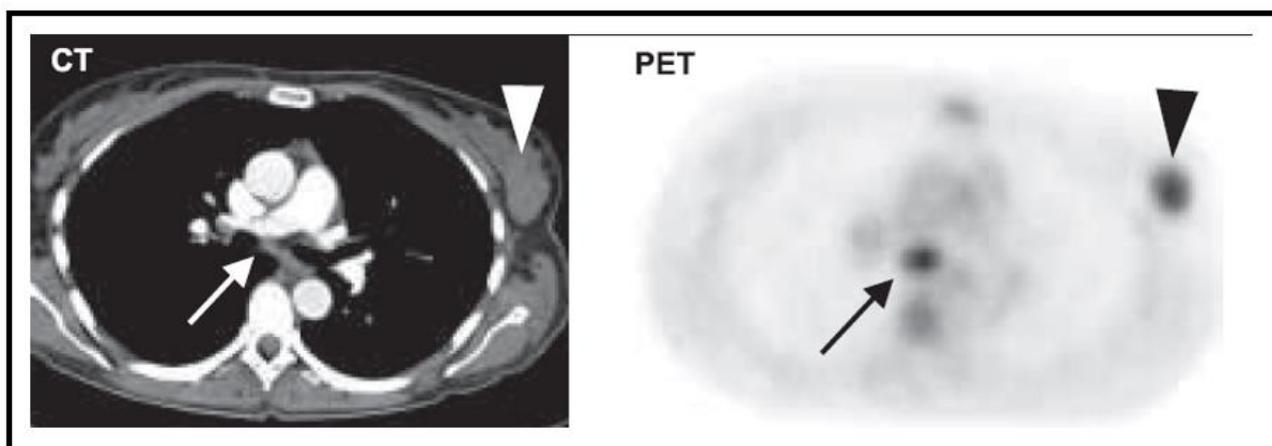


Figure 3 : Sarcome granulocytaire mammaire gauche connu pour lequel un TEP-scanner a été réalisé, révélant une localisation ganglionnaire médiastinale associée (Aschoff et al.)

Il est fortement suggéré que le TEP-scanner pourrait également être intéressant pour la réévaluation après traitement des sarcomes granulocytaires, comme cela est réalisé pour les lymphomes. Une étude coréenne (87) étudiant la réponse métabolique après radiothérapie pour 27 lésions montre l'obtention de 24 réponses métaboliques complètes selon les critères de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) (88).

Aucune étude validant l'utilisation du TEP-scanner pour la réévaluation du sarcome myéloïde n'a été réalisée à ce jour. Ainsi, l'obtention d'une rémission complète reste à distinguer d'une réponse métabolique complète. Il est à souligner qu'aucun autre examen d'imagerie n'a été validé pour la réévaluation des sarcomes granulocytaires.

C. Examen anatomopathologique

Une fois la lésion tumorale détectée, la réalisation d'une biopsie est nécessaire afin d'établir le diagnostic de certitude sur l'examen anatomopathologique. Le choix de la méthode de biopsie dépend de la localisation des lésions présentées par le patient.

La coloration usuellement réalisée sur les coupes d'anatomopathologie est la coloration HES (Hématéine – Éosine – Safran). Elle permet de pouvoir détecter un envahissement tumoral par des cellules myéloïdes, sans pour autant pouvoir caractériser la nature précise de la cellule tumorale (**Figure 4**). En effet, plus la cellule myéloïde est immature et indifférenciée, plus il est difficile de la reconnaître, en particulier lorsqu'il n'y a pas d'hémopathie connue chez le patient. Cela conduit dans de nombreux cas à un diagnostic initial erroné (89), souvent confondu avec un lymphome de haut grade (90,91).

La coloration HES est par la suite complétée par d'éventuelles autres colorations afin d'étayer le diagnostic.

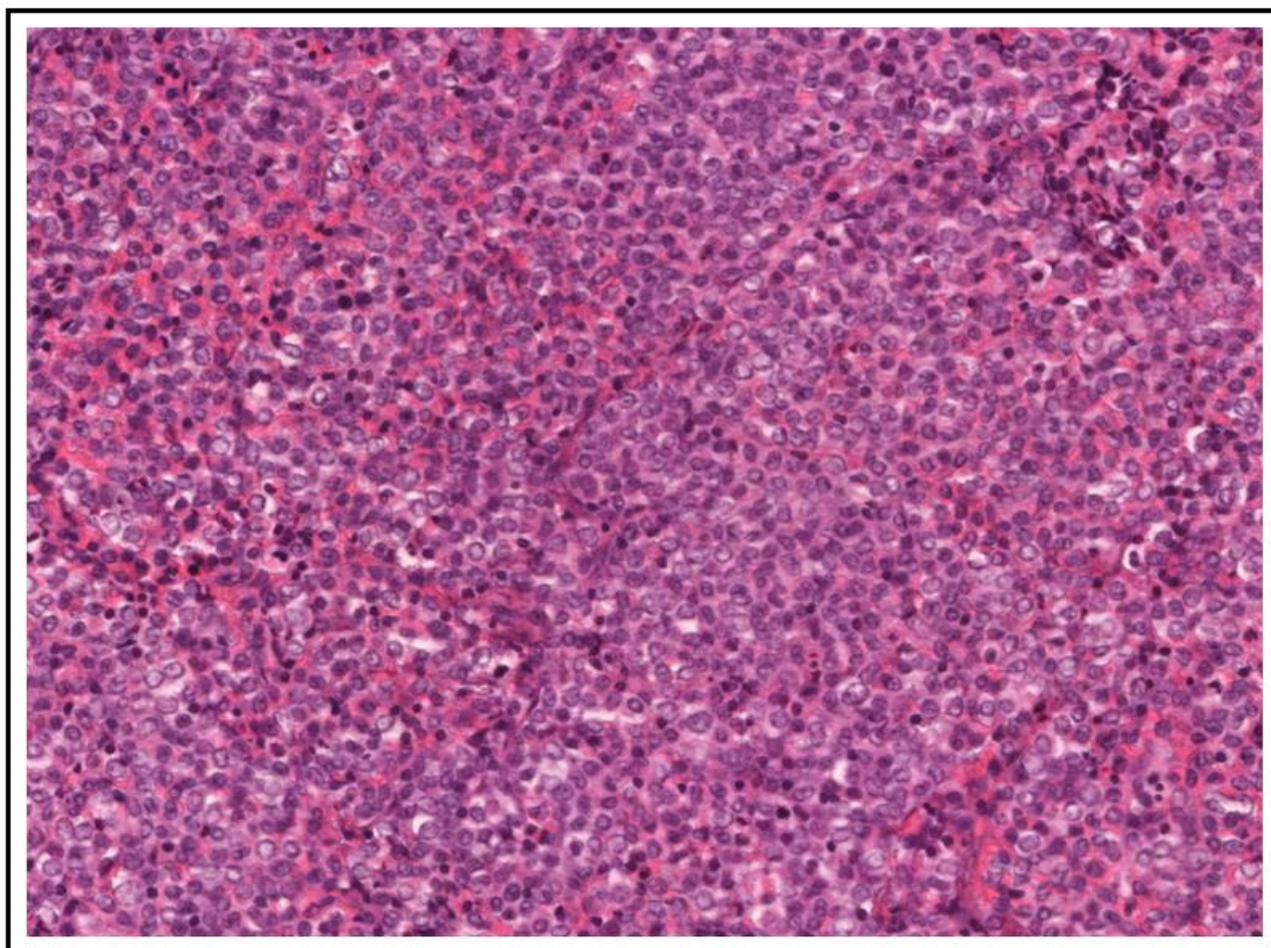


Figure 4 : Sarcome granulocyttaire sur une biopsie vertébrale

L'immunohistochimie permet de caractériser plus précisément l'envahissement tumoral. Les techniques d'immunofluorescence peuvent également être utilisées. Un panel plus ou moins large d'anticorps peut être employé et complété pour permettre de typer la cellule tumorale, variable en fonction des centres.

L'anticorps le plus spécifique des proliférations myéloïdes est celui ciblant la myéloperoxydase, pouvant néanmoins être négatif pour les proliférations myéloïdes très

indifférenciées ou mégacaryocytaires (**Figure 5**). L'interprétation de sa positivité peut aussi être difficile devant la présence fréquente de polynucléaires normaux dans les tissus sur infiltration inflammatoire aspécifique.

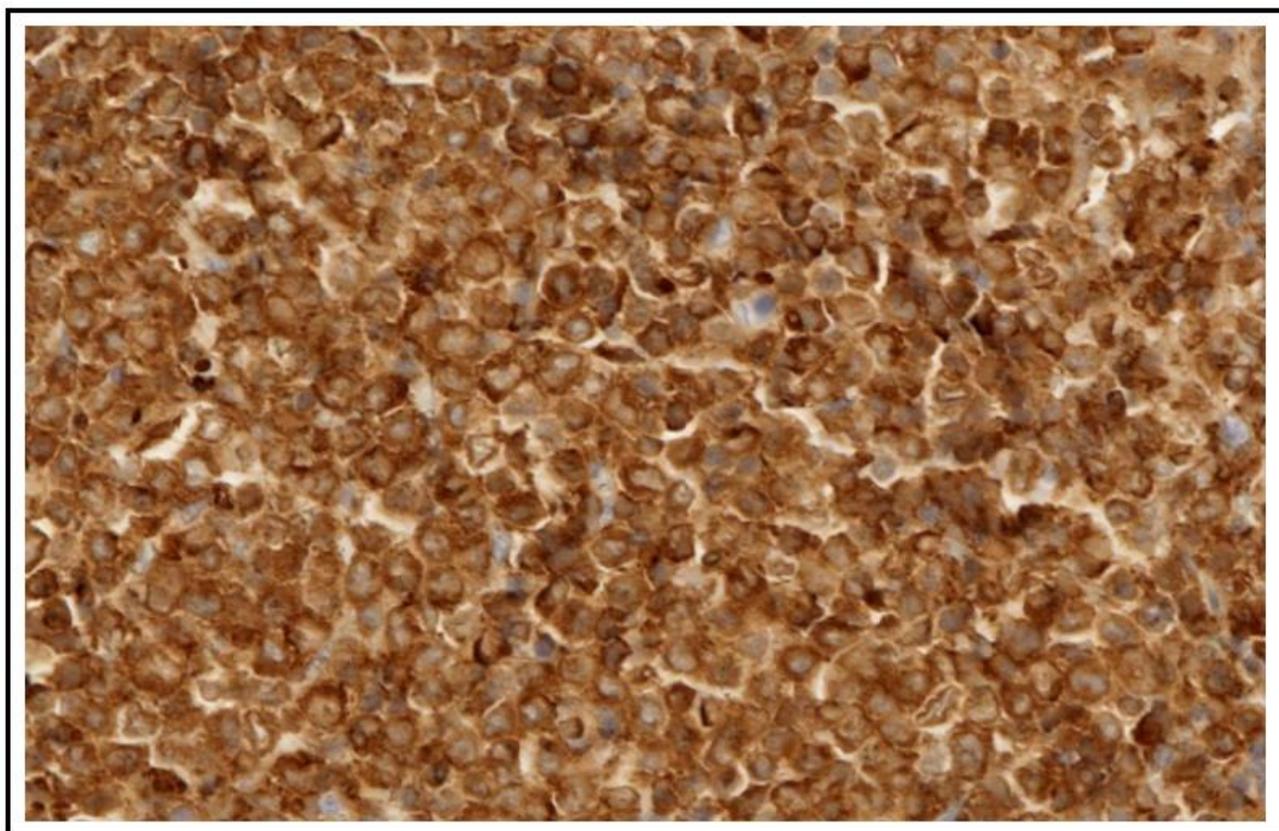


Figure 5 : Sarcome granulocyttaire vertébral avec importante fixation aux anticorps anti-myéloperoxydase

De nombreux autres anticorps sont utilisés pour orienter le diagnostic vers une prolifération myéloïde immature. L'anticorps utilisé au CHU de Lille pour confirmer le caractère hématopoïétique de la cellule est l'anticorps anti-CD45. Le CD34 est un marqueur d'immaturité et peut être positif dans les sarcomes myéloïdes indifférenciés, sans autre marqueur myéloïde exprimé. Le CD13 et le CD33 sont des marqueurs granulocytaires apparaissant précocement lors de la différenciation myéloïde, pouvant donc fortement orienter vers une prolifération myéloïde immature. Le CD117 est également très

fréquemment exprimé dans les hémopathies myéloïdes immatures, alors qu'il l'est peu dans les hémopathies lymphoïdes (92).

L'absence d'expression des marqueurs de la lignée lymphoïde est l'élément le plus important pour orienter et conforter le diagnostic de prolifération myéloïde. Il faut néanmoins se méfier de la possible expression aberrante de certains marqueurs lymphoïdes dans les hémopathies myéloïdes, comme cela peut être le cas pour le CD56, marqueur présent sur les cellules lymphocytaires *natural killer* (NK), fréquemment surexprimé dans les leucémies aiguës myéloïdes et les sarcomes granulocytaires (7).

Les techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire peuvent également être réalisées sur sarcome, dont les principes sont identiques aux prélèvements sanguins et médullaires. Néanmoins, les conditions de conservation des prélèvements peuvent être limitantes et rendre plus difficiles voire impossibles ces analyses. De plus, réaliser les techniques de cytogénétique conventionnelle nécessite d'avoir envoyé spécifiquement au laboratoire un prélèvement avec cellules viables, ce qui est fait de façon rarissime lorsque l'hémopathie n'est pas connue ou suspectée.

III. Prise en charge actuelle des sarcomes myéloïdes

Aucun standard de traitement n'a été défini à ce jour pour les sarcomes myéloïdes devant l'absence d'essai randomisé (93), expliquée par l'incidence très faible de cette forme d'hémopathie. Par défaut, devant la nature de la cellule atteinte, ceux-ci sont majoritairement traités comme une leucémie aiguë myéloïde, même pour les formes isolées.

De nombreuses données doivent être prises en compte afin de déterminer le traitement qui sera réalisé, comme l'âge du patient et ses antécédents, les éventuelles lignes thérapeutiques antérieures ou les caractéristiques intrinsèques de l'hémopathie. Différentes stratégies thérapeutiques pourront être proposées voire associées après concertation pluridisciplinaire, telles que :

- La chimiothérapie intensive ou non intensive ;
- Les thérapies ciblées ou immunothérapies ;
- La radiothérapie ;
- La chirurgie ;
- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- Les soins de support.

A. Traitement par chimiothérapie

Le paysage des molécules de chimiothérapie couramment utilisées pour la leucémie aiguë myéloïde a relativement peu changé depuis plus de 50 ans. La cytarabine et les anthracyclines sont utilisées couramment en association en première ligne thérapeutique depuis le début des années 1970 (94,95). Les décennies suivantes ont vu de nombreuses études ayant permis d'adapter les posologies et de proposer des schémas thérapeutiques moins toxiques pour la LAM (96–98). L'association entre anthracyclines et cytarabine a montré de nombreuses réponses complètes chez les patients atteints d'un sarcome myéloïde, également pour les formes isolées (93,99), même si aucun essai randomisé prospectif n'a été réalisé.

Devant une meilleure survie globale et une toxicité similaire (100), le CPX-351, la

forme liposomale associant la cytarabine et la daunorubicine, est également utilisé en première ligne de traitement chez le sujet de plus de 60 ans ayant une LAM secondaire à un SMD ou à une thérapeutique cytotoxique antérieure. Étant une molécule très récente, la bibliographie de son utilisation sur le sarcome granulocyttaire est inexistante et son efficacité reste à démontrer.

Pour la LAM, d'autres molécules peuvent être utilisées telles que des antimétabolites (fludarabine et clofarabine) (101,102), d'autres agents intercalants (amsacrine) (103), des alkylants (cyclophosphamide et lomustine) (104,105), des inhibiteurs de topo-isomérases (étoposide) et la mitoxantrone (106), plus fréquemment utilisée en pédiatrie. Par extension, l'ensemble de ces cytotoxiques, dont la liste est non exhaustive, peut être utilisé pour le traitement des sarcomes myéloïdes en fonction des pratiques locales.

L'essentiel des molécules précédemment citées est utilisé chez le sujet dit « *fit* », en bon état général et sans antécédent majeur. De faibles doses de cytarabine peuvent être utilisées chez le sujet âgé ou « *unfit* », parfois en association à une thérapie ciblée (107).

B. Traitement par thérapies ciblées et immunothérapies

Chez le sujet « *unfit* » ou âgé non éligible à une chimiothérapie intensive ou chez le sujet en rechute/réfractaire au traitement intensif, les agents hypométhylants occupent une grande place dans le traitement des LAM (108) et par extension des sarcomes myéloïdes. A nouveau, aucun essai randomisé prospectif n'a été réalisé à ce jour pour les sarcomes granulocytaires. La grande majorité des publications montrant l'efficacité des agents hypométhylants sur les proliférations myéloïdes extramédullaires est constituée de case-

reports (109–112). Depuis quelques années, lorsque l'état général le permet, l'azacitidine est fréquemment associée à un inhibiteur de Bcl-2, le venetoclax (113), parfois associé également à la cytarabine faible dose (107).

L'essor de la biologie moléculaire a permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans la LAM, tels que les inhibiteurs de *FLT3* (38) ou d'*IDH* (39). A nouveau dans des *case-reports*, le gilteritinib a montré son efficacité sur les sarcomes myéloïdes, restant à étudier (114).

Le gemtuzumab-ozogamycine, anticorps anti-CD33 conjugué à un agent cytotoxique, a déjà montré son efficacité dans les sarcomes myéloïdes en monothérapie ou en association à la chimiothérapie (115,116).

C. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

De façon générale, lorsqu'il existe une atteinte médullaire associée au sarcome myéloïde, la prise en charge thérapeutique est celle de la LAM (3). L'indication d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est ainsi déterminée selon les recommandations utilisées pour la LAM, sans prise en compte du sarcome granulocytaire si les lésions sont d'évolution favorable.

La place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est beaucoup plus discutée pour le sarcome myéloïde isolé. Si la prise en charge est calquée à celle de la LAM, les différentes classifications de risque, comme celles de l'ELN (32,33), ne sont pas validées pour l'atteinte extramédullaire isolée. De plus, réaliser des analyses cytogénétiques et

moléculaires sur la biopsie est aussi plus difficile, en particulier car le diagnostic initial n'est souvent pas attendu lorsque l'atteinte est isolée et les prélèvements ne sont donc pas adressés dans les laboratoires adaptés. Le choix de réaliser ou non l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première ligne et en première rémission complète est ainsi difficile devant un bénéfice non connu et une toxicité importante. Néanmoins, la SFGM-TC (Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire) et l'EBMT (*European society for Blood and Marrow Transplantation*) ont montré l'efficacité de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans des études rétrospectives (117,118).

D. Places de la radiothérapie et de la chirurgie

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement des sarcomes myéloïdes. Elle permet avec de faibles doses d'avoir un contrôle rapide des symptômes locaux (3) pouvant être au premier plan, comme des douleurs osseuses ou des signes neurologiques. Des doses totales plus importantes ont été proposées à visée curative par l'ILROG (*International Lymphoma Radiation Oncology Group*) à hauteur de 24 Grays (Gy) fractionnés sur 12 séances (119). La radiothérapie permet de bonnes réponses métaboliques au TEP-scanner, montrant la fréquente sensibilité de la tumeur aux rayonnements ionisants (87).

La chirurgie peut également avoir un intérêt afin d'améliorer la symptomatologie locale, comme l'exérèse d'une masse provoquant un syndrome occlusif digestif. Néanmoins, pour le sarcome granulocyttaire isolé, il a été montré dans des études rétrospectives que la non-réalisation d'un traitement systémique aboutit dans la majorité des cas à l'évolution vers une authentique LAM (120). Le traitement local a donc un réel intérêt à visée

symptomatologique et la radiothérapie pourrait avoir un rôle dans les schémas de consolidation après traitement systémique pour les atteintes isolées (121).

IV. Objectifs de ce travail

L'objectif principal de ce travail est de déterminer si l'utilisation du TEP-scanner est intéressante au diagnostic et pour la réévaluation après traitement du sarcome myéloïde.

Ce travail a également plusieurs objectifs secondaires, tels que de comparer les profils moléculaires sur moelle et sur sarcome myéloïde. Les données de biologie moléculaire et les paramètres de TEP-scanner ont ensuite été rapprochés afin de rechercher un lien entre certaines mutations de gènes et l'intensité de l'hypermétabolisme. Un des autres objectifs est de déterminer l'intérêt des traitements intensifs et non intensifs dans la prise en charge des sarcomes. Enfin, le dernier objectif secondaire est de rechercher des facteurs pronostics sur la survie globale au diagnostic de sarcome myéloïde.

MÉTHODES

I. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique. La sélection des patients a été réalisée à partir de l'extraction des données des services d'anatomopathologie des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) d'Amiens et de Lille. Sont inclus dans ce travail les patients avec un diagnostic anatomopathologique de sarcome myéloïde selon la classification de l'OMS 2016 (16). La période d'intérêt comprend les diagnostics anatomopathologiques réalisés entre janvier 2010 et décembre 2022.

Le recueil des données clinicobiologiques a été réalisé dans les 9 centres ayant pris en charge les patients inclus (Arras, CHU d'Amiens, Dunkerque, Lens, CHU de Lille, Saint Vincent de Paul à Lille, Roubaix, Saint-Quentin et Valenciennes). Les données ont été anonymisées.

Sont exclus les patients pour lesquels aucune donnée clinicobiologique n'a été retrouvée à partir du diagnostic de sarcome granulocyttaire.

II. Données recueillies

A. Données cliniques et épidémiologiques

Sur le plan épidémiologique, ont été recueillis l'âge au diagnostic de sarcome granulocyttaire et le sexe des patients. Ont été distingués les patients de plus ou moins 18 ans au diagnostic.

La date et la localisation de la biopsie prouvant le diagnostic de sarcome myéloïde ont été récupérées. Le type de traitement post-diagnostic de sarcome, sa date et la réponse à celui-ci ont été recueillis, avec un calcul du délai de prise en charge thérapeutique après le diagnostic. La date de rechute, les lignes de traitement ultérieures avec leurs réponses, la réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et/ou d'un traitement par radiothérapie localisée ont également été colligées.

L'existence d'une hémopathie myéloïde antérieure, son type et sa date de diagnostic ont été recueillis. Ont également été récupérés le nombre et le type des potentielles lignes thérapeutiques antérieures avec la réponse au traitement. Il en est de même pour l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avant le diagnostic de sarcome.

Sont différenciés dans ce travail 2 groupes de patients en fonction des antécédents d'hémopathie antérieure :

- Les patients considérés au diagnostic de l'hémopathie aiguë, sans antécédent de LAM. Ce groupe comprend les patients ayant un antécédent d'hémopathie myéloïde chronique non prise en charge de façon intensive antérieurement.
- Les patients considérés en rechute, avec antécédent de LAM ou d'hémopathie myéloïde chronique antérieurement traitée par chimiothérapie intensive et/ou allogreffée (comprenant les SMD, les SMP et les SMD/SMP).

B. Données biologiques

La numération et formule sanguine au diagnostic de sarcome granulocytaire a été

recupérée, avec une attention particulière portée sur la leucocytose, l'hémoglobine et les plaquettes. La blastose médullaire a été recueillie.

Le sarcome myéloïde est considéré comme associé à une atteinte médullaire si une des conditions suivantes est remplie :

- La blastose médullaire est supérieure ou égale à 5% ;
- Il existe un antécédent d'hémopathie myéloïde chronique non traitée par chimiothérapie intensive et non allogreffée.

Le caryotype myéloïde sur moelle osseuse au diagnostic de sarcome a été recueilli. Les caryotypes médullaires ont été réalisés par méthode des bandes G et R selon les centres. Le risque cytogénétique a été déterminé chez les adultes selon la classification révisée de 2010 du MRC (*Medical Research Council*) (122) (**Tableau 5**).

La recherche de mutations de gènes a été réalisée par NGS à l'aide d'un NovaSeq 6000 (Illumina). Trente-six gènes ont été étudiés dans ce travail. La recherche de mutations a été faite au diagnostic de sarcome sur prélèvement médullaire ou sur sang lorsqu'il n'y avait pas de matériel médullaire. Le NGS a également été réalisé sur la biopsie attestant le diagnostic de sarcome granulocyttaire après extraction de l'ADN sur coupes congelées ou sur paraffine. La recherche de transcrits de fusion a été faite par RT-MLPA.

Tableau 5 : Classification du risque cytogénétique au diagnostic de LAM selon la MRC (Grinwade et al.)

Risque cytogénétique	Anomalies cytogénétiques
Risque favorable	t(8;21)(q22;q22) / <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13q22) / <i>CBFB-MYH11</i>
	t(15;17)(q24;q21) ; <i>PML-RARA</i>
Risque Intermédiaire	t(11;19)(q23;p13)
	t(9;11)(p22;q23) / <i>KMT2A-MLLT3 (MLL-AF9)</i>
	Toutes les entités non classées comme favorable ou défavorable
Risque défavorable	Anomalies 3q [sauf t(3;5)(q21~25;q31~35)]
	inv(3)(q21q26) ou t(3;3)(q21q26) ; <i>RPN1-MECOM (EVI1)</i>
	add(5q) ; del(5q) ; -5
	-7 ; add(7q) ; del(7q)
	t(6;11)(q27;q23) ; <i>KMT2A-MLLT4 (MLL-AF6)</i>
	t(10;11)(p11~p13;q13~q23) ; <i>KMT2A-MLLT10 (MLL-AF10)</i>
	t(11q23)/ <i>MLL</i> [sauf t(9;11)(p21~22;q23) et t(11;19)(q23;p13)]
	t(9;22)(q34;q11) ; <i>BCR-ABL1</i>
	-17 / anomalie 17p
	Caryotype complexe (≥ 4 anomalies indépendantes)

Les anomalies de risque favorable confèrent ce risque indépendamment des anomalies additionnelles, y compris si elles sont de risque défavorable.

La réponse au traitement n'a été évaluée que chez les patients ayant une atteinte médullaire associée devant l'absence de critères de réponse bien définis dans la littérature pour les sarcomes myéloïdes isolés.

C. Données d'imagerie nucléaire

Les TEP-scanner au ¹⁸FDG des patients ont été récupérés à plusieurs points de leur prise en charge :

- Au diagnostic de sarcome myéloïde ;
- A la réévaluation en cours ou après la première ligne thérapeutique post-sarcome ;

- A la première rechute de sarcome :
- A la réévaluation après traitement en post-rechute.

Les images de TEP-scanner des différents centres ont toutes été relues de façon centralisée par le même médecin nucléaire au CHU de Lille.

Sur les différents examens, le SUV_{max} des différents foyers hypermétaboliques a été récupéré. Pour chaque examen, il a été retenu pour les analyses le SUV_{max} le plus élevé parmi les lésions hypermétaboliques retrouvées lorsqu'il y en a plusieurs. Le TMTV et le TLG total ont été obtenus par la somme respective des MTV et des TLG de l'ensemble des lésions.

Lorsque nous avons en possession un TEP-scanner avant traitement et de réévaluation, plusieurs paramètres ont été calculés :

- Un ΔSUV_{max} , exprimé en pourcentage et représentant la différence entre le SUV_{max} au diagnostic et le SUV_{max} de réévaluation. Il est calculé selon la formule suivante : $(SUV_{max} \text{ initial} - SUV_{max} \text{ réévaluation}) / SUV_{max} \text{ initial}$. Sa valeur est donc positive si diminution de l'hypermétabolisme et négative si augmentation de l'hypermétabolisme. Le ΔSUV_{max} est considéré important si supérieur à 66%, comme pour le lymphome diffus à grandes cellules B lors de la réévaluation précoce (123) ;
- Un $\Delta TMTV$, exprimé en pourcentage, représentant la diminution entre le TMTV au diagnostic et le TMTV lors de la réévaluation. Il est calculé selon la formule suivante : $(TMTV \text{ initial} - TMTV \text{ réévaluation}) / TMTV \text{ initial}$. Lorsqu'il n'existe pas d'hypermétabolisme résiduel, il est défini une région d'intérêt sphérique de 10 mm centrée sur la localisation initiale afin de pouvoir calculer le MTV de

réévaluation. Le ΔTMTV est jugé important s'il est supérieur à 66%, seuil fixé comme celui du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$;

- Un ΔTLG total, représentant la diminution entre le TLG total au diagnostic et celui à la réévaluation. Il est calculé selon la formule suivante : $(\text{TLG total initial} - \text{TLG total réévaluation}) / \text{TLG total initial}$. Cette diminution est aussi estimée importante si elle est supérieure à 66% ;
- Un score de Deauville (**Tableau 2**) (82) a été calculé à la réévaluation s'il existait un hypermétabolisme lésionnel au TEP-scanner initial. Ce score nous permet dans ce travail de définir la réponse métabolique complète, la réponse métabolique partielle et l'absence de réponse métabolique au traitement.

D. Durée de suivi

Le suivi pour chaque patient débute le jour du diagnostic anatomopathologique de sarcome myéloïde. La fin du suivi de chaque patient a été fixée selon ses éléments :

- Au 30 juin 2023, date fixée arbitrairement pour fin d'étude ;
- A la date des dernières nouvelles si le patient est perdu de vue ;
- A la date de décès du patient.

III. Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et en pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées en termes de médianes et d'intervalles interquartiles. La distribution gaussienne des variables quantitatives a été recherchée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les analyses de survie ont été réalisées à l'aide du test du *log rank* au risque α de 5%. L'intervalle de confiance à 95% a été déterminé pour la survie globale à 5 ans chez l'ensemble de la population. Les analyses ont été stratifiées en fonction des modalités de traitement et des paramètres du TEP-scanner.

La recherche de facteurs prédictifs de la survie globale a été réalisée par un modèle de Cox. Les variables initialement incluses dans le modèle sont l'âge, le sexe, la localisation du sarcome myéloïde, l'association à une atteinte médullaire, la présence d'une hémopathie myéloïde antérieure et la leucocytose. Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour les *Hazard Ratios* (HR).

RÉSULTATS

I. Population de l'étude

A. Caractéristiques générales

Au total, 82 diagnostics anatomopathologiques de sarcome myéloïde ont été extraits des données des services d'anatomopathologie des CHU d'Amiens et de Lille entre janvier 2010 et décembre 2022 (**Figure 6**). Ces diagnostics sont tous issus de patients différents. Parmi eux, 13 patients ont été exclus (4 perdus de vue dès le diagnostic et 9 devant l'absence de données clinicobiologiques disponibles associées après le diagnostic), portant le nombre de sujets inclus à 69.

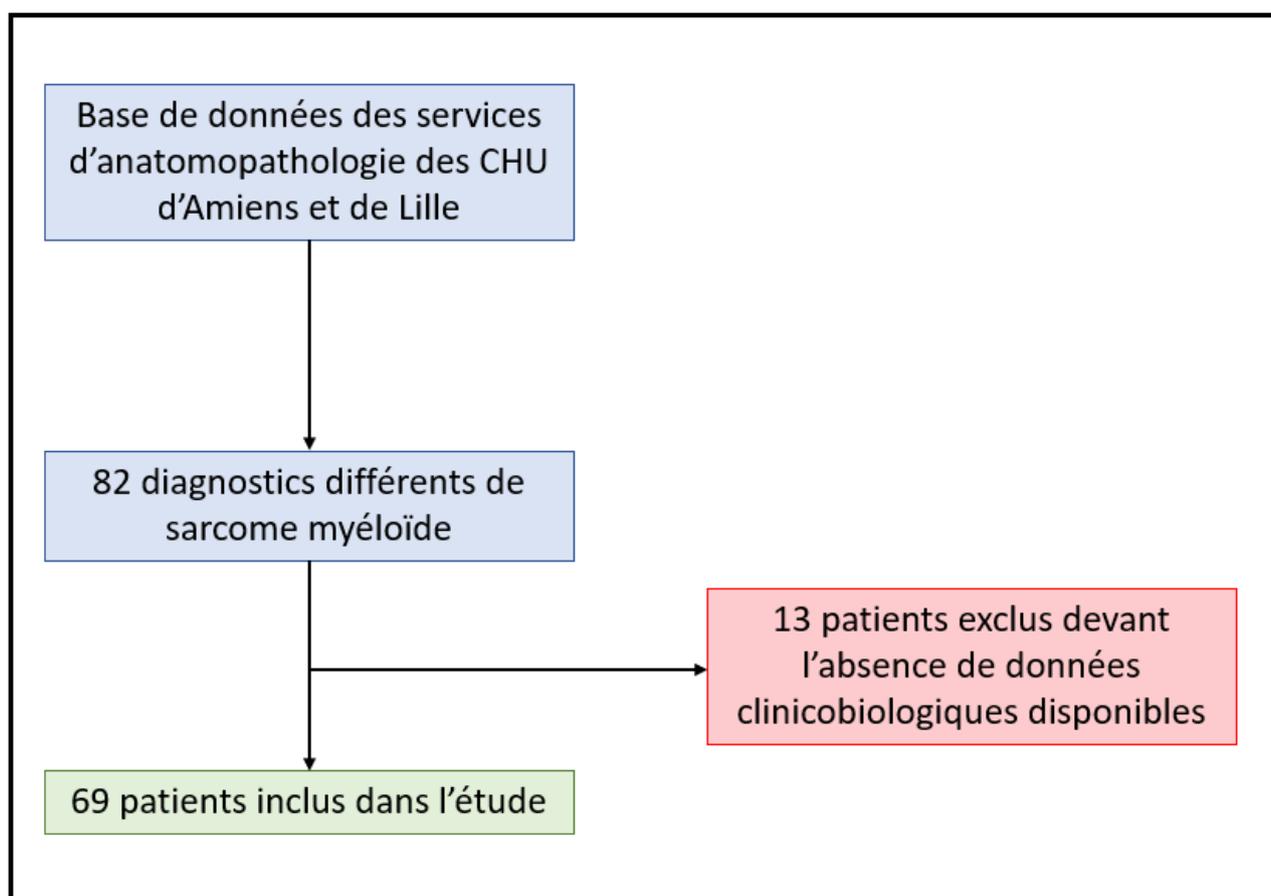


Figure 6 : Diagramme de flux de la population de l'étude

L'âge médian au diagnostic de sarcome myéloïde est de 61,4 ans (**Tableau 6**). Quatre patients (5,8%) avaient moins de 18 ans au diagnostic et ont été pris en charge dans un service d'hématopédiatrie. Il existe une nette prédominance masculine (65,2%) dans cette population. Vingt-sept patients (39,1%) ont un antécédent de LAM ou d'hémopathie chronique traitée de façon intensive et sont donc considérés en rechute. Quarante-deux (60,9%) ne présentent pas d'antécédent de ce type et sont donc considérés au diagnostic de l'hémopathie myéloïde aiguë.

Les localisations des sarcomes myéloïdes sont très diverses (**Figure 7**), avec une plus grande fréquence des atteintes cutanées chez 22 patients (31,9%), suivies des localisations osseuses et digestives pour respectivement 12 (17,4%) et 9 (13%) patients. Le sarcome granulocyttaire est isolé chez 24 patients (34,8%) tandis que 44 sujets (63,8%) ont une atteinte médullaire associée.

En dehors d'une leucémie aiguë myéloïde, d'autres patients présentaient une hémopathie myéloïde antérieure : 15 patients (21,7%) avaient un syndrome myéloprolifératif ; 7 patients (10,1%) avaient un syndrome myélodysplasique et 5 patients (7,2%) avaient un SMD/SMP antérieur. Le délai médian entre le diagnostic initial d'hémopathie myéloïde et le diagnostic de sarcome myéloïde est de 32,2 mois. De façon contraire, 28 patients (40,6%) n'avaient aucun antécédent connu d'hémopathie myéloïde.

La médiane du nombre de lignes thérapeutiques antérieures reçues est de 0. Seize patients (23,2%) ont déjà reçu de la chimiothérapie intensive avant le diagnostic de sarcome myéloïde. Quinze patients (21,7%) ont reçu de l'azacitidine ou de la decitabine. De plus, 18 patients (26,1%) ont déjà été allogreffés. D'autres molécules ont également été utilisées

avant le diagnostic de sarcome myéloïde chez 14 patients (20,3%) suivis pour un syndrome myéloprolifératif, tels que l'hydroxycarmamide, le ruxolitinib, le dasatinib ou le pipobroman. Ces dernières ne sont pas prises en compte pour le nombre de lignes thérapeutiques antérieures.

Tableau 6 : Caractéristiques clinicobiologiques des patients au diagnostic de sarcome myéloïde.

	Patients au diagnostic	Patients en rechute	Total / Médiane
Effectifs (n)	42	27	69
Âge (années)	60,9 (47,7 – 72,6)	61,9 (48,9 – 66,7)	61,4 (48 – 69)
Sexe (n) :			
Homme	30 (71,4%)	15 (55,6%)	45 (65,2%)
Femme	12 (28,6%)	12 (44,4%)	24 (34,8%)
Localisations (n) :			
Peau	15 (35,7%)	7 (25,6%)	22 (31,9%)
Os	5 (11,9%)	7 (25,6%)	12 (17,4%)
Tube digestif	7 (16,7%)	2 (7,4%)	9 (13%)
Parties molles	3 (7,1%)	3 (11,1%)	6 (8,7%)
Ganglion	3 (7,1%)	1 (3,7%)	4 (5,8%)
ORL	2 (4,8%)	1 (3,7%)	3 (4,3%)
Plevre	0	2 (7,4%)	2 (2,9%)
Sein	0	2 (7,4%)	2 (2,9%)
Utérus	1 (2,4%)	1 (3,7%)	2 (2,9%)
Rein	2 (4,8%)	0	2 (2,9%)
Prostate	1 (2,4%)	0	1 (1,4%)
Bronches	1 (2,4%)	0	1 (1,4%)
Testicule	1 (2,4%)	0	1 (1,4%)
Cerveau	1 (2,4%)	0	1 (1,4%)
Médiastin	0	1 (3,7%)	1 (1,4%)
NFS et myélogramme :			
Leucocytose (G/L)	8 (5,1 – 19,6)	6,6 (4,8 – 10,3)	7,5 (4,9 – 17,5)
Hémoglobine (g/dL)	11,6 (9,4 – 12,8)	9,9 (8,6 – 12,7)	10,3 (9,2 – 12,8)
Plaquettes (G/L)	198 (64 – 294)	123 (61 – 253)	179 (61 – 272)
Atteinte (n) :			
Extramédullaire isolée	13 (31%)	11 (40,7%)	24 (34,8%)
Médullaire associée	28 (66,6%)	16 (59,3%)	44 (63,8%)
Non connue	1 (2,4%)	0	1 (1,4%)
Hémopathie myéloïde antérieure (n) :			
SMP	6 (14,3%)	9 (33,3%)	15 (21,7%)
SMD	3 (7,1%)	4 (14,8%)	7 (10,1%)
SMD/SMP	5 (11,9%)	0	5 (7,2%)
LAM	0	14 (51,9%)	14 (20,3%)
Aucune	28 (66,7%)	0	28 (40,6%)
Traitement(s) antérieur(s) (n) :			
Chimiothérapie intensive	0	16 (59,3%)	16 (23,2%)
Agent hypométhylant	3 (7,1%)	12 (44,4%)	15 (21,7%)
Allogreffe de CSH	0	18 (66,7%)	18 (26,1%)
Agents cytoréducteurs	7 (16,7%)	7 (25,9%)	14 (20,3%)
Aucun traitement antérieur	32 (76,2%)	0	32 (46,4%)
Nombre de lignes thérapeutiques antérieures (n) :	0 (0 – 0)	1 (1 – 2)	0 (0 – 1)
Délai entre le diagnostic d'hémopathie myéloïde initiale et le diagnostic de sarcome myéloïde (mois) :	32,2 (13,7 – 86,8)	34,1 (12,9 – 67,2)	32,2 (12,6 – 71,4)

Le nombre de lignes thérapeutiques antérieures ne prend pas en compte l'utilisation des agents cytoréducteurs.

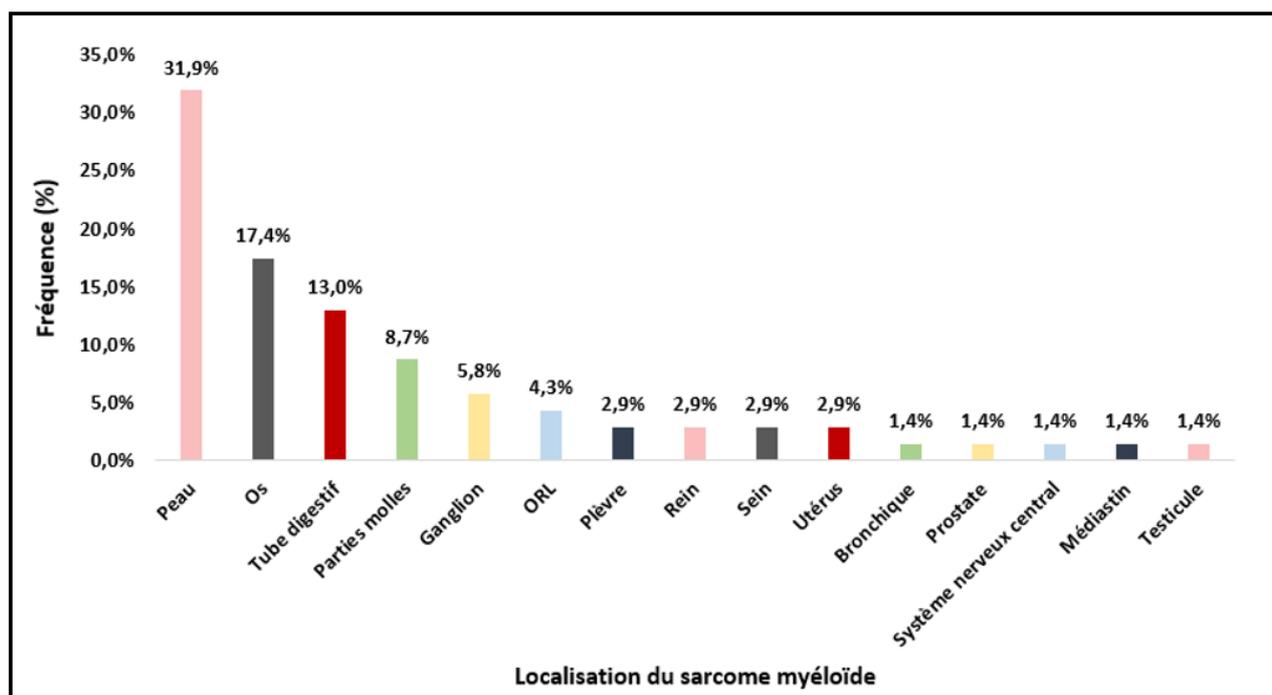


Figure 7 : Histogramme représentant les différentes localisations des sarcomes myéloïdes des patients inclus dans cette étude

B. Caractéristiques cytogénétiques et moléculaires

1. Caryotype médullaire et risque cytogénétique

Parmi les 69 patients de l'étude, 39 caryotypes (56,5%) étaient disponibles (**Tableau 7**). Parmi les caryotypes indisponibles, 4 (5,8%) le sont pour cause d'échec de culture et 26 (37,7%) n'ont pas été réalisés lors du diagnostic de sarcome myéloïde. Le risque cytogénétique selon la MRC n'était donc pas calculable pour l'ensemble des patients au caryotype manquant ou de pédiatrie.

Tableau 7 : Caractéristiques cytogénétiques médullaires au diagnostic de sarcome myéloïde

	Patients au diagnostic	Patients en rechute	Total
Caryotype médullaire (n) :			
Disponible	26 (61,9%)	13 (48,1%)	39 (56,5%)
Non réalisé	14 (33,3%)	12 (44,4%)	26 (37,7%)
Échec de culture	2 (4,8%)	2 (7,4%)	4 (5,8%)
Caryotype normal (n) :	15/26 (57,7%)	9/13 (69,2%)	24/39 (61,5%)
Principales anomalies (n) :			
Caryotype complexe	5/26 (19,2%)	2/13 (15,4%)	7/39 (17,9%)
+8	4/26 (15,4%)	1/13 (7,7%)	5/39 (12,8%)
-5 / del(5q)	2/26 (7,7%)	2/13 (15,4%)	4/39 (10,3%)
-7 / del(7p)	2/26 (7,7%)	1/13 (7,7%)	3/39 (7,7%)
t(9;22)	0	1/13 (7,7%)	1/39 (2,6%)
t(15;17)	1/26 (3,8%)	0	1/39 (2,6%)
t(8;21)	1/26 (3,8%)	0	1/39 (2,6%)
Risque cytogénétique selon la MRC (n) :			
Favorable	2/42 (4,8%)	0	2/69 (2,9%)
Intermédiaire	18/42 (42,9%)	9/27 (33,3%)	27/69 (39,1%)
Défavorable	7/42 (16,7%)	3/27 (11,1%)	10/69 (14,5%)
Manquant	12/42 (28,6%)	14/27 (51,9%)	26/69 (37,7%)
Non réalisé car pédiatrie	3/42 (7,1%)	1/27 (3,7%)	4/69 (5,8%)

Parmi les caryotypes disponibles, 24 (61,5%) étaient normaux. Sept caryotypes (17,9%) sont complexes. L'anomalie chromosomique la plus représentée est la trisomie 8, présente chez 5 patients (12,8%). Le risque cytogénétique selon la MRC est favorable pour 2 patients (2,9%), intermédiaire pour 27 patients (39,1%) et défavorable pour 10 patients (14,5%).

2. Analyses de biologie moléculaire sur moelle et sur sarcome

La recherche de transcrits de fusion était réalisée chez 38 patients (55,1%). Parmi les examens réalisés, la présence d'un transcrit de fusion a été retrouvée chez 9 patients (23,7%) (**Figure 8**). Le transcrit de fusion le plus fréquemment identifié est *CBFβ::MYH11* (*Core Binding Factor β / Myosin Heavy Chain 11*), observé chez 3 patients (7,9%).

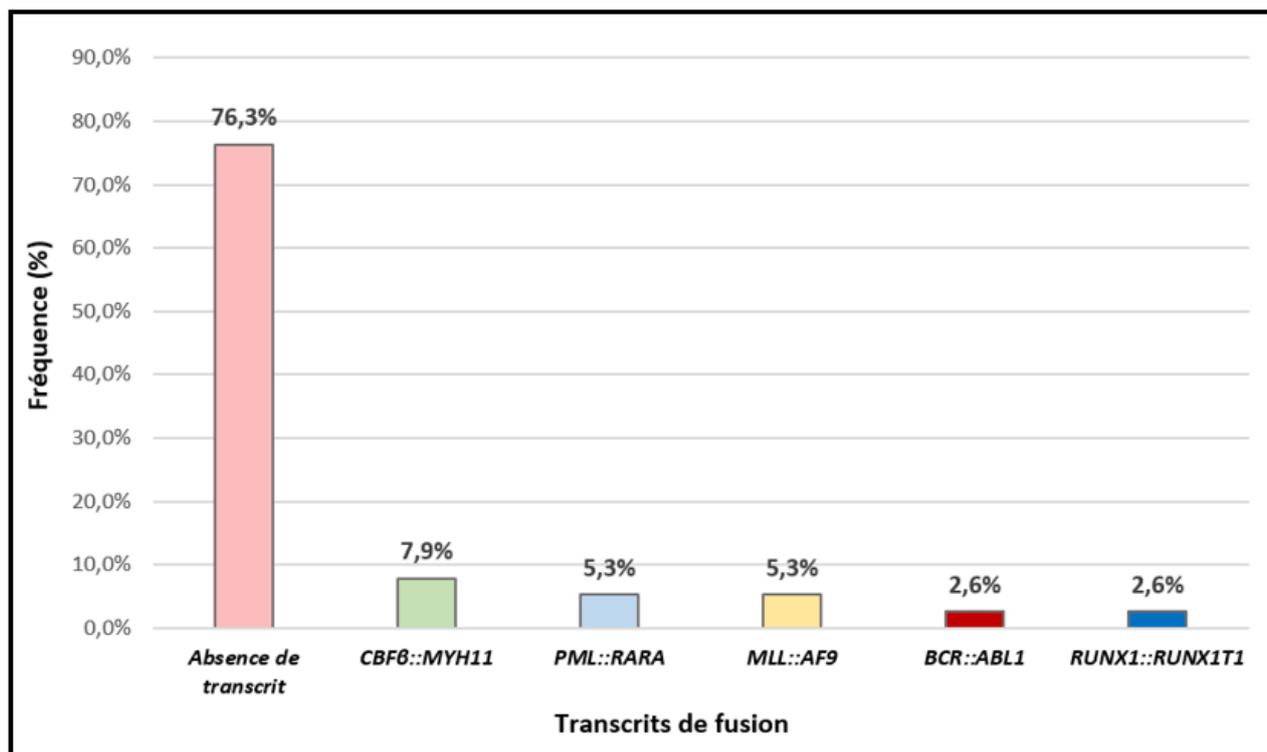


Figure 8 : Histogramme représentant la fréquence des différents transcrits de fusion identifiés au diagnostic de sarcome granulocyttaire

La recherche de mutations par NGS myéloïde a pu être réalisée sur moelle ou sang chez 50 patients (72,5%) et sur sarcome chez 53 patients (76,8%) (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Principales mutations retrouvées en NGS sur moelle et sur sarcome au diagnostic de sarcome myéloïde

	NGS sur moelle	NGS sur sarcome
Effectifs (n) :	50	53
Nombre médian de gènes mutés (n) :	2 (0 – 4)	3 (1 – 4)
Principaux gènes mutés (n) :		
<i>NPM1</i>	11 (22%)	17 (32,1%)
<i>ASXL1</i>	13 (26%)	10 (18,9%)
<i>TET2</i>	11 (22%)	10 (18,9%)
<i>IDH2</i>	5 (10%)	8 (15,1%)
<i>DNMT3A</i>	8 (16%)	7 (13,2%)
<i>RUNX1</i>	5 (10%)	7 (13,2%)
<i>EZH2</i>	6 (12%)	6 (11,3%)
<i>JAK2</i>	5 (10%)	6 (11,3%)
<i>KRAS</i>	4 (8%)	6 (11,3%)
<i>TP53</i>	2 (4%)	6 (11,3%)

Les principales mutations retrouvées sur moelle concernent les gènes *ASXL1* (26%), *NPM1* (22%) et *TET2* (22%), dont les fréquences sont également représentées dans la **Figure 9**.

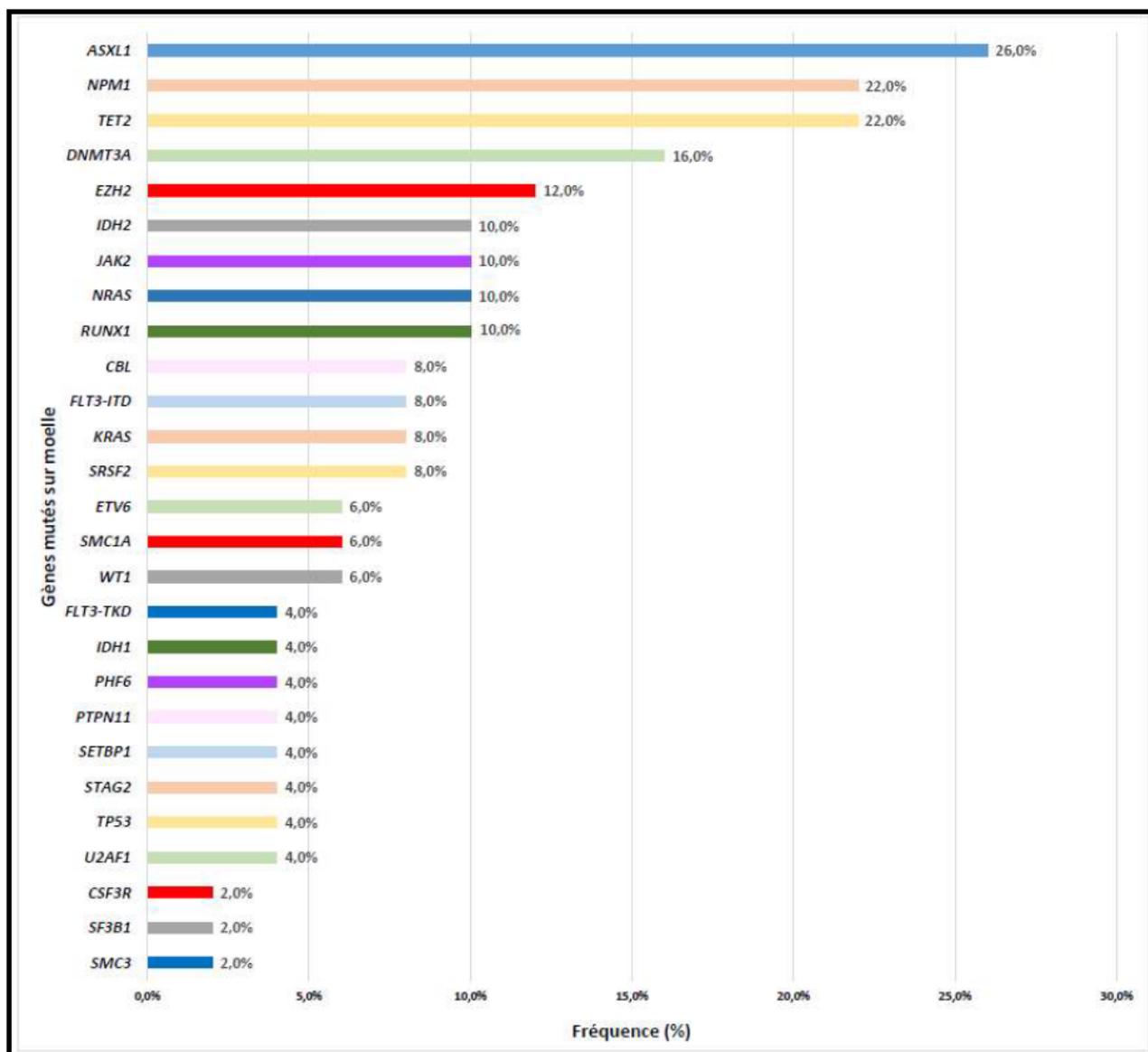


Figure 9 : Histogramme représentant la fréquence des mutations rencontrées au NGS sur moelle

Les 3 principales mutations retrouvées sur sarcome sont les mêmes que sur moelle (**Figure 10**). La proportion de mutations de *NPM1* (32,1%) est plus élevée sur sarcome que sur les prélèvements médullaires et sanguins. Inversement, la proportion de mutations

d'ASXL1 sur sarcome (18,9%) est plus faible que sur moelle. Il est également noté la présence plus fréquente des mutations de *TP53* sur sarcome (11,3%) que sur moelle (4%).

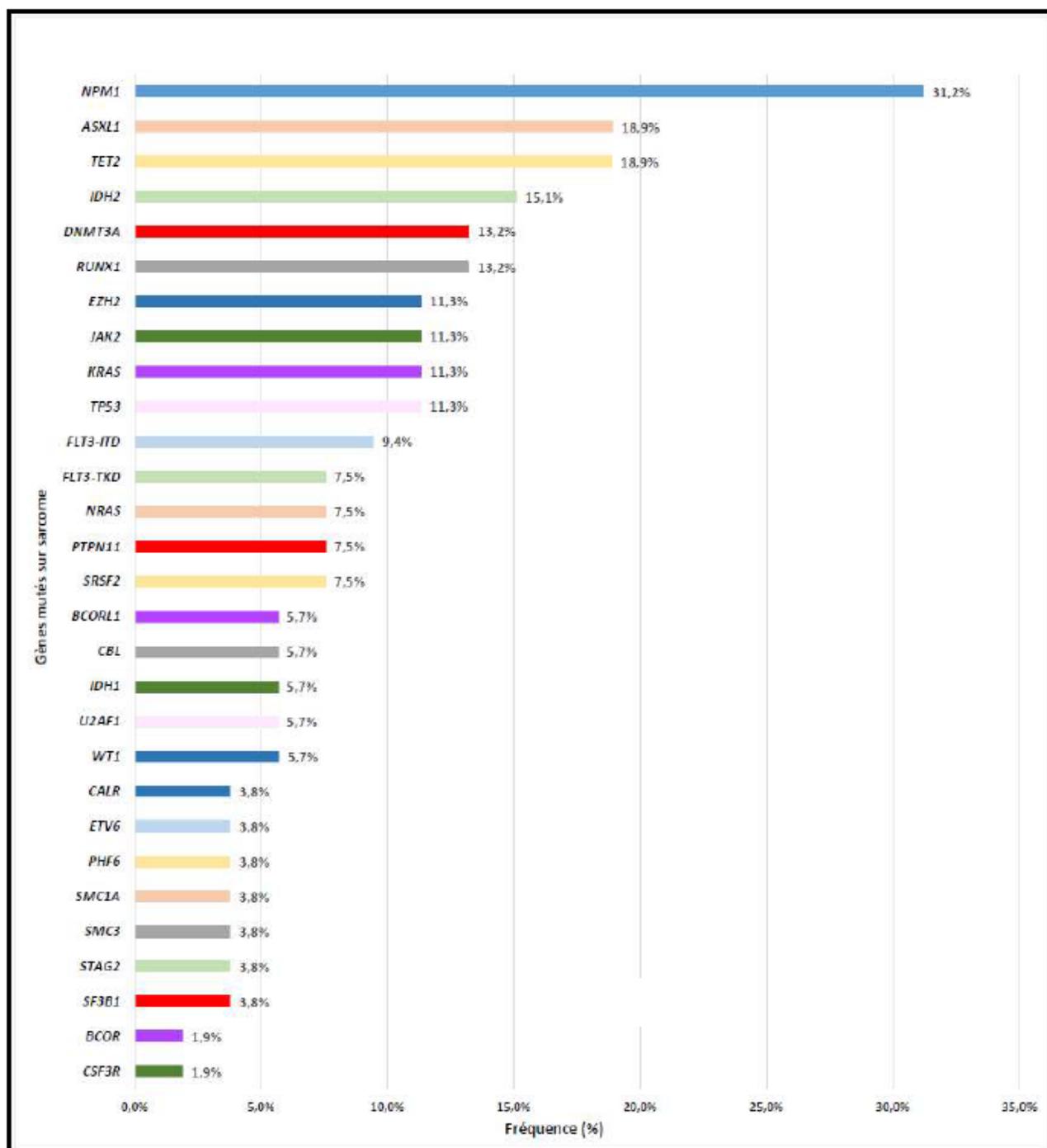


Figure 10 : Histogramme représentant la fréquence des mutations rencontrées au NGS sur sarcome myéloïde

La comparaison du paysage mutationnel entre moelle et sarcome a pu être réalisée

Lorsqu'il existe une atteinte médullaire associée, la **Figure 11** montre également l'évolution clonale de l'hémopathie myéloïde. Chez 2 patients, il est retrouvé une mutation de *NPM1* sur sarcome myéloïde avec des fréquences alléliques élevées (38% et 29%), n'étant pas présente sur moelle malgré l'atteinte médullaire associée. Inversement, 2 patients ont une mutation d'*ASXL1* sur moelle avec des fréquences alléliques à 27% et 10%, absentes sur sarcome.

Parmi les patients ayant une atteinte extramédullaire isolée, soit avec un myélogramme normal, 5 patients (11,1%) présentent également une ou plusieurs mutations de gènes sur prélèvements médullaires :

- Une patiente ayant un sarcome myéloïde ganglionnaire présente une mutation d'*ASXL1* sur moelle et sur sarcome, avec des fréquences alléliques respectives à 34 et 31%. Cette patiente est décédée après 28,2 mois.
- Une patiente a un sarcome myéloïde cutané et présente des mutations de *NPM1*, *IDH2*, *DNMT3A* et *PTPN11* sur moelle et sarcome, avec des VAF (*Variant Allele Fraction*) proches (par exemple, 17 et 23% respectivement pour *NPM1*). Elle est décédée à 12,9 mois de suivi.
- Un patient ayant un sarcome myéloïde prostatique présente une mutation de *NPM1* sur sarcome avec une fréquence allélique à 38%, non présente sur moelle. Néanmoins, les mutations de *DNMT3A* et d'*IDH1* ont été retrouvées sur moelle et sarcome, avec des VAF respectives à 18 et 16% sur moelle et à 42 et 40% sur sarcome. Ce patient est décédé à 32,3 mois.
- Un patient a un sarcome myéloïde bronchique et présente des mutations d'*EZH2*, de *PHF6* et de *WT1* sur moelle et sur sarcome, avec des VAF très élevées sur sarcome (respectivement à 35 ; 85 et 70%) mais très faibles sur moelle

(respectivement 2 ; 3 et 3%). Ce patient est décédé après 18,6 mois de suivi.

- Le dernier patient présentant un sarcome myéloïde testiculaire a une mutation de *TP53* isolée sur sarcome avec une VAF à 75% mais aussi une mutation isolée de *STAG2* sur moelle avec une VAF à 8%. Ce patient est vivant sans rechute identifiée à 86,8 mois de suivi.

II. Prise en charge thérapeutique des sarcomes myéloïdes

A. Résultats sur l'ensemble de la population

Le délai médian entre la réalisation de la biopsie et l'initiation du traitement est de 20 jours (**Tableau 9**). Vingt patients (29%) ont été pris en charge par soins de support exclusifs. Trente-trois patients (47,8%) ont reçu de la chimiothérapie intensive et 16 patients (23,2%) ont reçu un traitement non intensif par agents hypométhylants ou chimiothérapie de faible dose. Durant leur prise en charge, 23 patients (33,3%) ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et 8 patients (11,6%) ont reçu de la radiothérapie localisée sur leur sarcome myéloïde.

Tableau 9 : Prise en charge au diagnostic de sarcome myéloïde.

	Patients au diagnostic	Patients en rechute	Total / Médiane
Délai entre biopsie et traitement (jours) :	19 (9 – 27)	22,5 (17,5 – 76)	20 (9 – 28)
Traitement de 1^{ère} ligne (n) :			
Chimiothérapie intensive	27 (64,3%)	6 (22,2%)	33 (47,8%)
Traitement non intensif	6 (14,3%)	10 (37%)	16 (23,2%)
Prise en charge palliative	9 (21,4%)	11 (40,7%)	20 (29%)
Radiothérapie localisée (n) :	2 (4,8%)	6 (22,2%)	8 (11,6%)
Allogreffe de CSH (n) :	17 (40,5%)	6 (22,2%)	23 (33,3%)
Réponse parmi les patients traités et avec atteinte médullaire (n) :			
Réponse complète	13/20 (65%)	4/7 (57,1%)	17/27 (63%)
<i>Dont rechutes</i>	4/20 (20%)	3/7 (42,9%)	7/27 (25,9%)
Échec de traitement	5 (25%)	2/7 (28,6%)	7/27 (25,9%)
Non évaluable	2 (10%)	1/7 (14,3%)	3/27 (11,1%)
Survie globale (OS) (mois) :	10,2 (3,4 – 32,3)	3,6 (0,4 – 15,8)	7,2 (1,2 – 22,2)

La réponse au traitement n'est déterminée que pour les patients ayant une atteinte médullaire associée.

Sur l'ensemble de la population, la durée de suivi médiane est de 7,2 mois. Un patient a été perdu de vue durant le suivi. La survie globale (OS) médiane est de 7,2 mois. L'OS à 5 ans est de 31,1% (IC₉₅ : [21,2 ; 45,5]).

B. Résultats chez les patients au diagnostic de l'hémopathie aiguë

Quarante-deux patients n'avaient pas d'antécédent de LAM ou d'hémopathie myéloïde chronique traitée de façon intensive et ont été pris en charge dans leurs centres respectifs comme une LAM au diagnostic. Vingt-sept patients (64,3%) ont reçu de la chimiothérapie intensive et 6 patients (14,3%) ont reçu un traitement non intensif (**Tableau 9**). Neuf patients (21,4%) ont bénéficié d'une prise en charge palliative.

Parmi les patients ayant une atteinte médullaire associée, ceux ayant reçu un traitement par chimiothérapie intensive ont un taux de réponse cytologique complète de

75%. Ce même taux est de 25% pour les patients sous traitement non intensif.

Les 28 patients (40,6%) n'ayant aucun antécédent d'hémopathie antérieure ont une survie globale médiane de 32,4 mois. Parmi eux, 12 patients ont une atteinte isolée et 15 ont une atteinte médullaire associée. La survie globale médiane n'est pas atteinte lors du suivi parmi les 2 groupes.

1. Analyses de survie selon les modalités de traitements

La survie globale médiane chez les patients ayant reçu une chimiothérapie intensive en première ligne thérapeutique n'est pas atteinte en fin de suivi (**Figure 12**). En comparaison, celle des patients ayant reçu des agents hypométhylants est de 7,2 mois. La différence entre les 2 groupes seuls n'est pas significative ($p = 0,09$). Les données de survie des patients ayant reçu une prise en charge palliative exclusive n'ont pas été prises en compte lors de ce test statistique. La survie globale médiane des patients pris en charge par soins de support est de 1,6 mois.

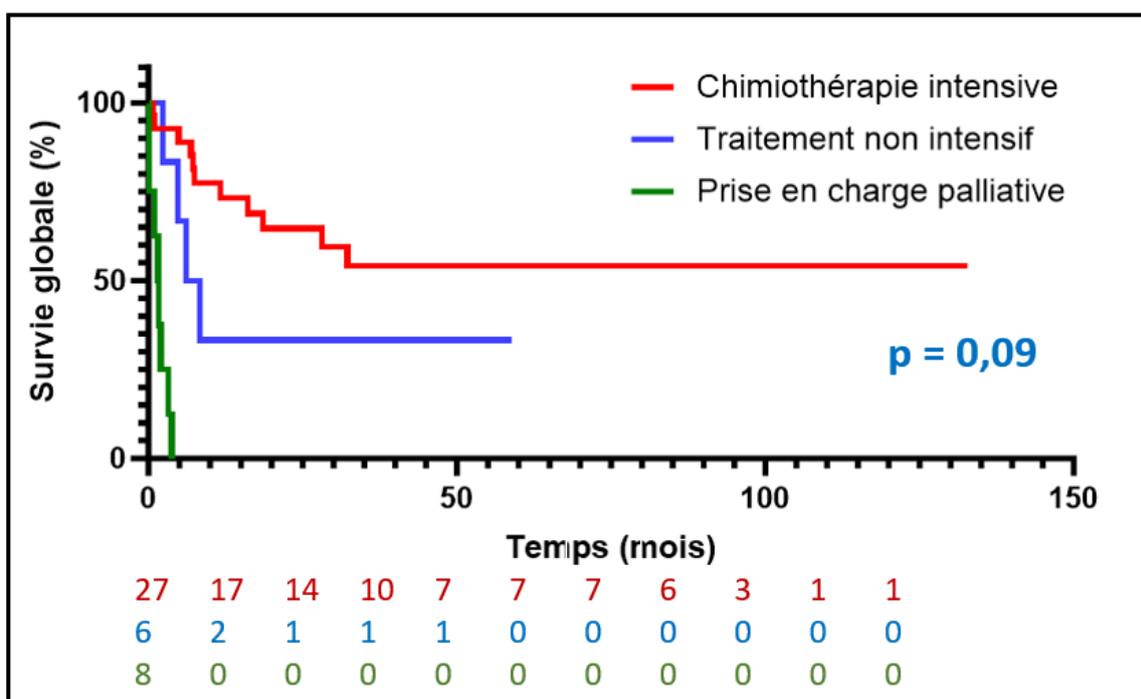


Figure 12 : Survie globale en fonction du type de prise en charge chez les patients au diagnostic de l'hémopathie aiguë. La courbe de survie des patients ayant reçu une prise en charge palliative est incluse pour information mais n'a pas été prise en compte dans l'analyse statistique.

2. Courbe de survie en fonction de l'atteinte médullaire

Treize patients (31%) présentaient une atteinte extramédullaire isolée. La survie globale médiane de ce groupe de patients n'est pas atteinte (**Figure 13**) et est de 7,2 mois pour les patients ayant une atteinte médullaire associée. Il n'a pas été réalisé de comparaison statistique devant la réalisation d'une analyse multivariée par la suite prenant en compte ce paramètre.

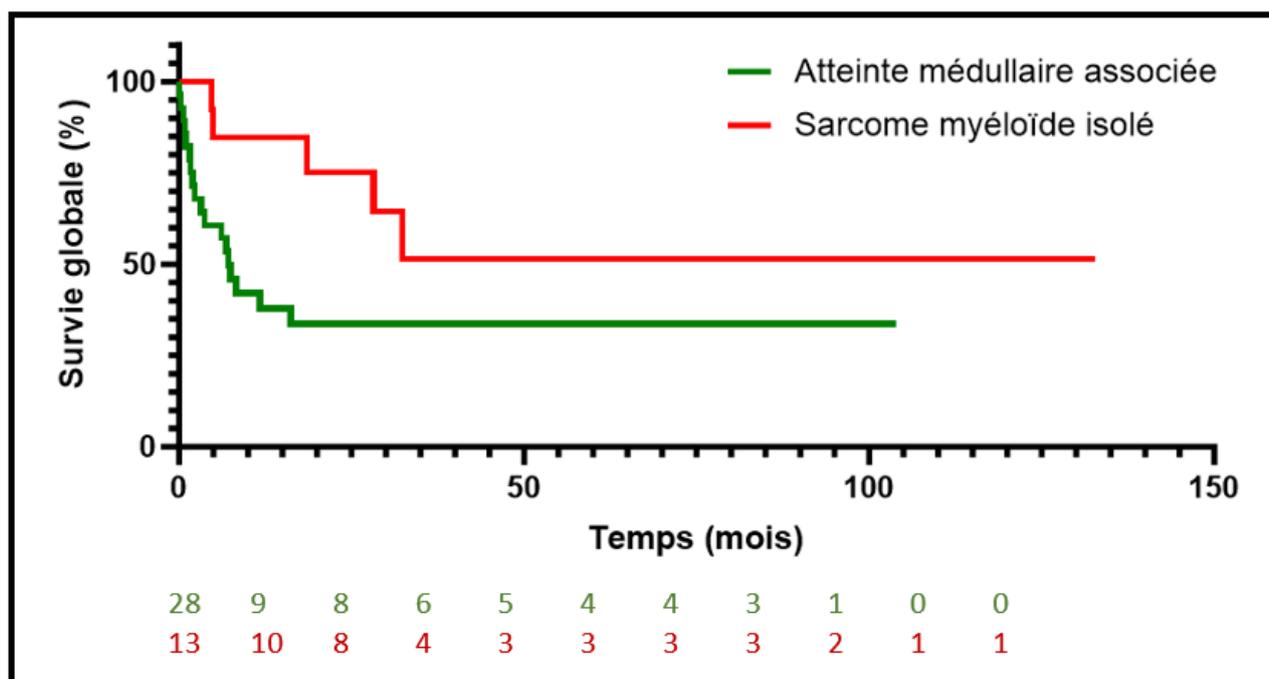


Figure 13 : Survie globale selon la présence d'une atteinte médullaire associée chez les patients au diagnostic de l'hémopathie aiguë

Au diagnostic, les 4 patients considérés comme ayant un sarcome myéloïde isolé mais avec présence de mutations au NGS sur moelle (**Figure 11**) ont été ensuite reclassés dans le groupe avec atteinte médullaire associée. Des courbes de survie globale ont ensuite été réalisées avec ces nouveaux groupes sans réalisation d'un test statistique à nouveau devant l'analyse multivariée réalisée par la suite (**Figure 14**).

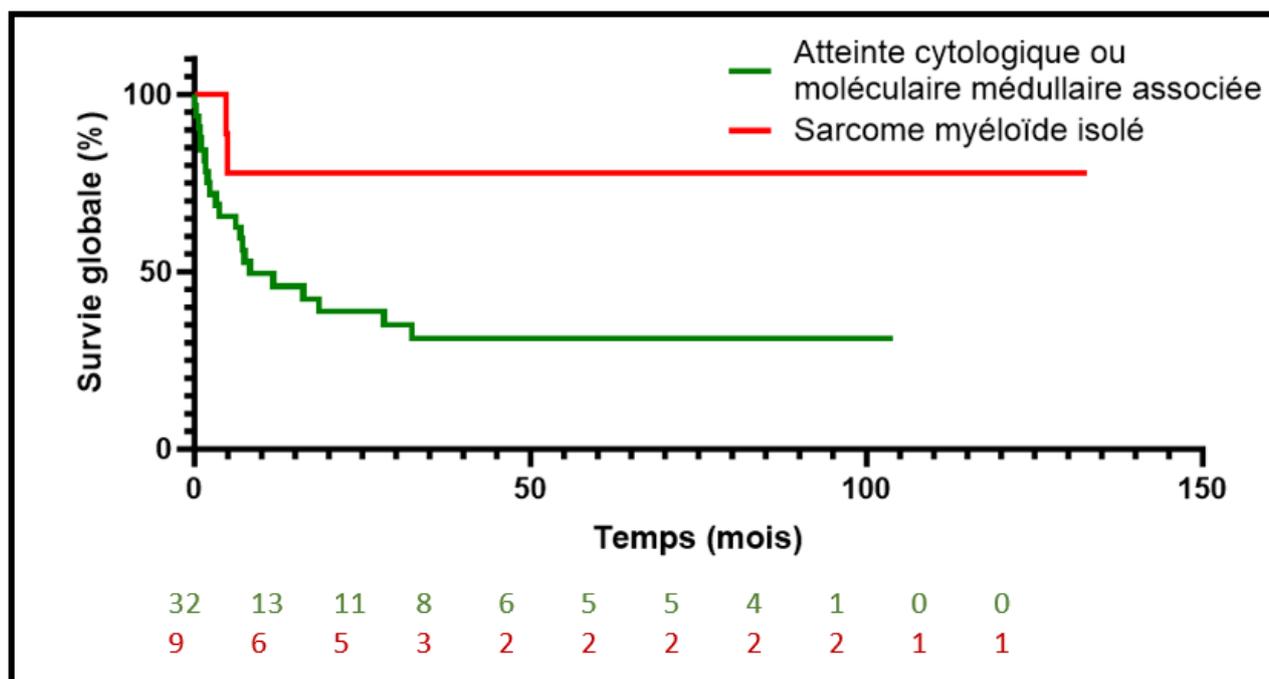


Figure 14 : Survie globale selon la présence d'une atteinte médullaire cytotogique ou moléculaire associée chez les patients au diagnostic de l'hémopathie aiguë

La survie globale médiane n'est pas atteinte pour les sarcomes myéloïdes isolés sans mutation retrouvée au NGS sur moelle. La survie globale médiane est de 8,3 mois pour les patients ayant une atteinte médullaire cytotogique ou moléculaire.

III. Analyse des données relatives au TEP-scanner au ¹⁸FDG

A. Paramètres du TEP-scanner au diagnostic de sarcome

Un TEP-scanner avant traitement a été réalisé chez 25 patients au diagnostic de sarcome myéloïde (**Tableau 10**). Quatre patients ont également bénéficié d'un TEP-scanner à la rechute avant 2^{ème} ligne de traitement. Vingt-neuf examens d'imagerie fonctionnelle ont donc été réalisés avant traitement.

Tableau 10 : Paramètres du TEP-scanner au diagnostic et à la rechute de sarcome myéloïde

	TEP-scanner au diagnostic	TEP-scanner à la rechute	Total / Médiane
Effectifs (n) :	25	4	29
Présence d'un hypermétabolisme (n) :			
Oui	24 (96%)	4 (100%)	28 (96,6%)
Non	1 (4%)	0 (0%)	1 (3,4%)
SUV_{max} (g/cm³):	10,1 (7,5 – 13,5)	8 (5,1 – 12,7)	9,9 (6,9 – 13,5)
TMTV (cm³) :	51,3 (26,8 – 176)	41,3 (14,6 – 144,1)	51,3 (19,2 – 176)
TLG total (g) :	274,6 (154,6 – 792)	259 (98 – 576,2)	274,6 (130,7 – 792)

Parmi les 29 examens réalisés avant traitement, un patient (3,4%) a une lésion non avide de glucose au diagnostic. L'ensemble des 28 autres examens (96,6%) d'imagerie nucléaire montre des lésions hypermétaboliques, avec un SUV_{max} médian à 9,9 g/cm³. Le TMTV et le TLG total médians sont respectivement de 51,3 cm³ et de 274,6 g. Six patients sur 13 (46,2%) ayant une atteinte médullaire associée au diagnostic présentent un hypermétabolisme ostéomédullaire diffus.

B. Paramètres du TEP-scanner à la réévaluation de l'hémopathie

1. Utilisation du SUV_{max} et du score de Deauville

Dix-neuf TEP-scanner de réévaluation après une première ligne de traitement ont été réalisés chez des patients en ayant également eu un au diagnostic (**Tableau 11**). Quatre examens ont aussi été réalisés en réévaluation après une 2^{ème} ligne thérapeutique, soit un total de 23 examens de réévaluation toute ligne thérapeutique confondue. Après détermination du score de Deauville, 15 examens (63,2%) montrent une réponse

métabolique complète, 3 examens (13%) montrent une réponse métabolique partielle et 5 examens (21,7%) montrent l'absence de réponse métabolique.

Tableau 11 : Paramètres du TEP-scanner et score de Deauville à la réévaluation du sarcome myéloïde

	TEP-scanner de réévaluation post-ligne 1	TEP-scanner de réévaluation post-ligne 2	Total
Effectifs (n) :	19	4	23
SUV_{max} (g/cm³) :	3,1 (2,1 – 6,1)	2,8 (2,2 – 5,6)	3,1 (2,1 – 6,1)
ΔSUV_{max} (%) :	60,4 (19,8 – 79,6)	54,5 (30,3 – 78,1)	60,4 (22,1 – 79,6)
TMTV (cm³) :	1,5 (0,7 – 29,4)	1 (0,5 – 2,3)	1,5 (0,6 – 23,8)
ΔTMTV (%) :	95,3 (68,6 – 98)	88,2 (77,1 – 93,9)	92,2 (69,2 – 98)
TLG total (g) :	3,2 (1,2 – 103,7)	1,9 (0,9 – 9)	2,8 (1,1 – 57,1)
ΔTLG total (%) :	98,2 (71,2 – 99,6)	88 (75,3 – 98,3)	97,9 (69,5 – 99,6)
Score de Deauville (n) :			
1	9 (47,4%)	3 (75%)	12 (52,2%)
2	2 (10,5%)	0	2 (8,7%)
3	1 (5,3%)	0	1 (4,3%)
4	3 (15,8%)	0	3 (13%)
5	4 (21,1%)	1 (25%)	5 (21,7%)
X	0	0	0
Réponse métabolique (n) :			
Complète	12 (63,2%)	3 (75%)	15 (65,2%)
Partielle	3 (15,8%)	0	3 (13%)
Maladie stable ou progressive	4 (21,1%)	1 (25%)	5 (21,7%)

La médiane de survie globale chez les patients ayant obtenu une réponse métabolique complète en première ligne de traitement est de 68,7 mois, contre 7,2 mois pour les patients ayant un score de Deauville supérieur ou égal à 4 ($p = 0,01$) (**Figure 15**).

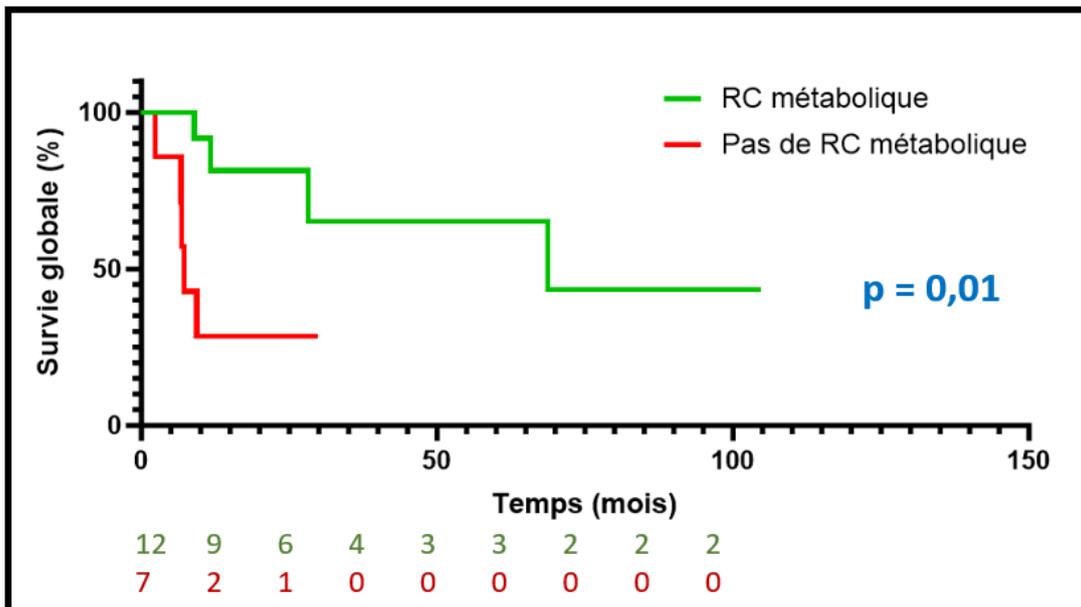


Figure 15 : Survie globale après une 1^{ère} ligne de traitement pour un sarcome myéloïde en fonction de la réponse métabolique selon le score de Deauville

Lorsqu'on utilise le seuil de $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ de 66%, les patients ayant un $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ supérieur à 66% ont une survie globale médiane de 68,7 mois (**Figure 16**). La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,08$) avec les patients ayant un $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ inférieur à 66%, ayant une survie globale médiane de 9,4 mois.

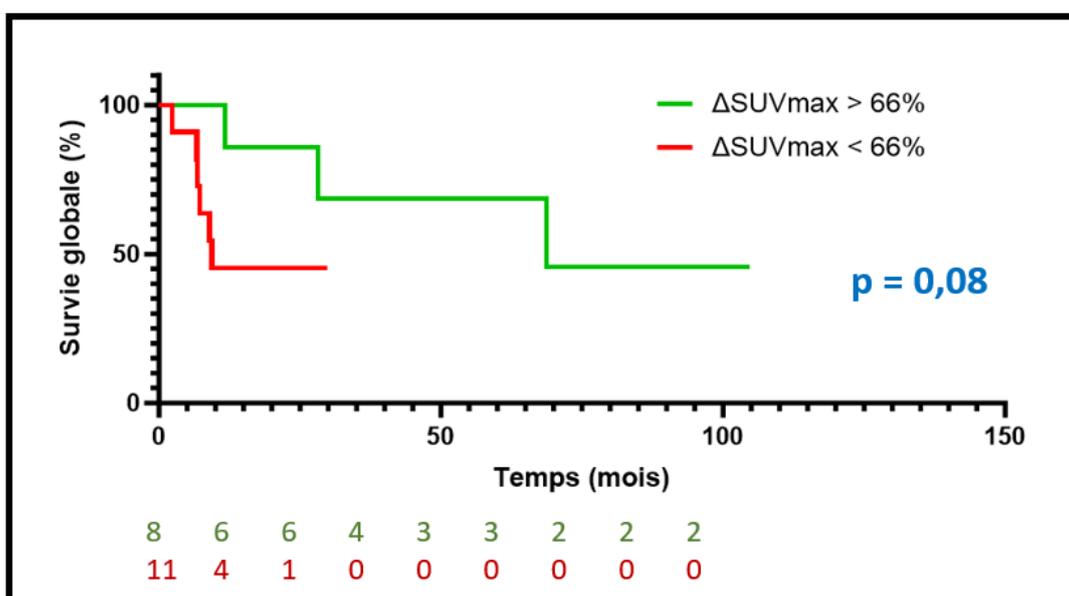


Figure 16 : Survie globale après une 1^{ère} ligne de traitement pour un sarcome myéloïde en fonction du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$

2. Utilisation du TMTV et du TLG total

Pour les 8 examens (34,8%) ne montrant pas de réponse métabolique complète selon le score de Deauville, les paramètres évalués sur le TEP-scanner sont décrits dans le **Tableau 12** pour chaque examen. L'examen n°1 montre une franche progression métabolique avec un SUV_{max} globalement stable mais une augmentation importante du TMTV et du TLG total. Les examens n°3 ; 6 et 7 montrent une faible diminution du SUV_{max} , discordante avec une très importante diminution du TMTV et du TLG total chez ces patients.

Tableau 12 : Paramètres du TEP-scanner à la réévaluation détaillés pour chaque patient lorsqu'il n'existe pas de réponse métabolique complète

	Examen 1	Examen 2	Examen 3	Examen 4	Examen 5	Examen 6	Examen 7	Examen 8
Score de Deauville	5	5	4	4	4	5	5	5
<u>SUV_{max} à la réévaluation (g/cm³) :</u>	18,9	16,4	6,4	5,8	4,4	7,4	12,9	18,6
<u>ΔSUV_{max} (%) :</u>	16,7%	-36,7%	14,7%	3,3%	22,8%	46,4%	21,3%	-51,2%
<u>TMTV résiduel (cm³) :</u>	206,7	29,3	206,6	153,6	18,3	0,7	4,6	29,4
<u>ΔTMTV (%) :</u>	-221%	3,3%	84,1%	49,7%	45,5%	97,6%	84,3%	54,3%
<u>TLG total résiduel (g) :</u>	1298,2	125,3	498	468,8	32,2	3,2	27,4	210
<u>ΔTLG total (%) :</u>	-136,6%	37,7%	87%	46,4%	65,9%	98,7%	78,1%	50,2%

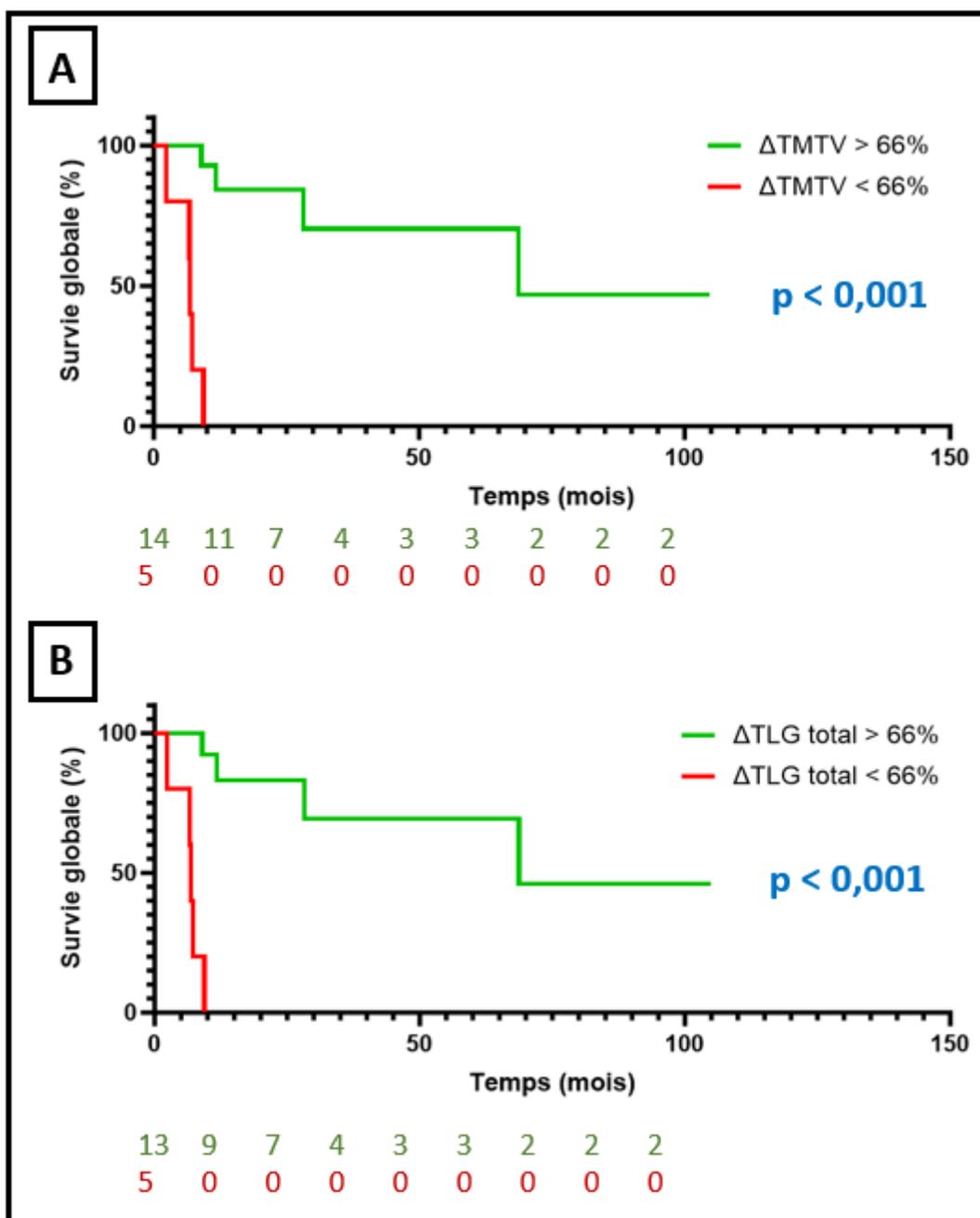
Lorsque les patients présentent une atteinte médullaire associée, la réponse cytologique complète et la réponse métabolique selon le score de Deauville ont été comparées (**Tableau 13**). Il est noté 2 discordances (18,2%) sur les 11 comparaisons réalisables, avec l'obtention d'une rémission cytologique complète au myélogramme mais sans réponse métabolique complète au TEP-scanner. Ces 2 discordances correspondent aux examens d'imagerie n°3 et n°7 cités dans le **Tableau 12**, chez qui une importante

diminution du volume métabolique total et de l'activité glycolytique totale étaient observées.

Tableau 13 : Comparaison entre réponse cytologique et réponse métabolique chez les patients ayant une atteinte médullaire associée au sarcome myéloïde

	Réponse cytologique complète	Absence de réponse cytologique complète	Total
Réponse métabolique complète	5	0	5
Absence de réponse métabolique complète	2	4	6
Total	7	4	11

Des analyses de survie globale ont été réalisées à l'aide du Δ TMTV et du Δ TLG total (**Figure 17**), dont le seuil de diminution correspondant à une réponse métabolique satisfaisante a été fixé à 66%. Lorsque le Δ TMTV est supérieur à 66% (**Figure 17A**), la survie médiane est de 68,7 mois contre 6,9 mois pour les examens de réévaluation où le Δ TMTV est inférieur à 66%, soit une différence significative ($p < 0.001$). Lorsque le Δ TLG total est supérieur à 66% (**Figure 17B**), les données de survie globale sont identiques à celle prenant en compte le Δ TMTV, soit une différence également significative.



Figures 17 : Courbes de survie globale au diagnostic de sarcome myéloïde en fonction de la diminution du TMTV (A) et du TLG total (B)

C. Association entre données de biologie moléculaire et TEP-scanner

Les paramètres du TEP-scanner sont détaillés en fonction des mutations détectées sur sarcome myéloïde (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Paramètres du TEP-scanner au diagnostic en fonction des mutations et transcrits de fusion retrouvés au NGS sur sarcome myéloïde

	Lésion(s) unique ou multiples	SUV _{max} (g/cm ³)	TMTV (cm ³)	TLG total (g)
ASXL1	Multiples	12	30,3	201,2
	Multiples	15,6	9	25,5
	Unique	3,7	10,7	Non calculable
BCORL1	Unique	3,7	10,7	Non calculable
CALR	Unique	5,3	341,9	859,6
CBL	Multiples	12	30,3	201,2
CSF3R	Unique	3,7	10,7	Non calculable
DNMT3A	Multiples	13,9	17,9	162,5
	Masse non hypermétabolique			
	Unique	3,7	10,7	Non calculable
ETV6	Multiples	8,6	42,2	193,9
	Multiples	10,4	119	691,1
FLT3-ITD	Unique	8,9	51,3	240,5
	Unique	6,9	85,2	308,7
FLT3-TKD	Unique	16,2	3,5	31,2
	Multiples	9,5	681,1	3541,2
	Multiples	8	192,5	769,4
IDH1	Multiples	7,5	1299,9	3835,9
	Masse non hypermétabolique			
IDH2	Multiples	13,2	117,9	631,2
	Unique	3,7	10,7	Non calculable
	Multiples	5,3	47,8	130,9
JAK2	Multiples	13,5	176	1284,3
	Multiples	13,9	17,9	162,5
	Multiples	7,5	1299,9	3835,9
	Multiples	5,3	47,8	130,9
KRAS	Multiples	8,6	42,2	193,9
	Multiples	10,4	119	691,1
NPM1	Multiples	12	30,3	201,2
	Multiples	8,6	42,2	193,9
	Multiples	13,2	117,9	631,2
	Multiples	15,6	9	25,5
	Masse non hypermétabolique			
	Multiples	8	192,5	769,4
	Unique	3,7	10,7	Non calculable
NRAS	Multiples	15,6	9	25,5
	Masse non hypermétabolique			

	Lésion(s) unique ou multiples	SUV _{max} (g/cm ³)	TMTV (cm ³)	TLG total (g)
<i>PHF6</i>	Multiples	7,5	1299,9	3835,9
<i>PML::RARA</i>	Unique	16,2	3,5	31,2
	Unique	6,9	85,2	308,7
<i>PTPN11</i>	Multiples	22,7	64,4	548,6
<i>RUNX1</i>	Multiples	13,5	176	1284,3
	Multiples	7,5	1299,9	3835,9
<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	Multiples	4,4	18,3	32,2
<i>SF3B1</i>	Unique	5,3	341,9	859,6
<i>SRSF2</i>	Multiples	13,2	117,9	631,2
<i>TET2</i>	Multiples	12	30,3	201,2
	Multiples	13,9	17,9	162,5
	Multiples	15,6	9	25,5
<i>TP53</i>	Multiples	22,7	64,4	548,6
	Multiples	13,9	17,9	162,5
	Unique	6	305,1	874,5
	Multiples	5,3	47,8	130,9
<i>U2AF1</i>	Multiples	4,4	18,3	32,2
	Multiples	5,3	47,8	130,9
<i>WT1</i>	Multiples	8,6	42,2	193,9
	Multiples	10,4	119	691,1

Le patient ayant un sarcome myéloïde prostatique non hypermétabolique au TEP-scanner présente des mutations de *NPM1*, *IDH1*, *DNMT3A* et *NRAS*. Il ne peut être dit si la localisation de l'hémopathie était unique ou s'il en existait d'autres devant l'impossibilité d'interpréter le TEP-scanner lorsque les lésions sont non avides de glucose.

Aucun lien franc n'a été observé entre les données de biologie moléculaire disponibles et les paramètres mesurables du TEP-scanner. Les SUV_{max}, les TMTV et les TLG totaux sont très variables pour une même mutation de gène.

IV. Facteurs prédictifs de la survie au diagnostic de sarcome

Un modèle de Cox initial pour rechercher des facteurs prédictifs de la survie globale au diagnostic de sarcome myéloïde a été établi avec l'aide des variables suivantes : l'âge, le sexe, la localisation du sarcome myéloïde, l'association à une atteinte médullaire, la présence d'une hémopathie myéloïde antérieure et la leucocytose. L'âge, le sexe, la localisation du sarcome myéloïde et la leucocytose n'influent pas de façon significative sur la survie globale et ont été retirés du modèle final.

Le modèle final a pris en compte l'association à une atteinte médullaire par rapport au caractère isolé du sarcome, ainsi que les antécédents d'hémopathie chronique non allogreffée antérieurement et de LAM ou d'hémopathie chronique allogreffée avant le diagnostic de sarcome granulocyttaire. Un *forest-plot* a été établi à l'aide de ces variables pour représenter graphiquement les *Hazard Ratios* associés (**Figure 18**).

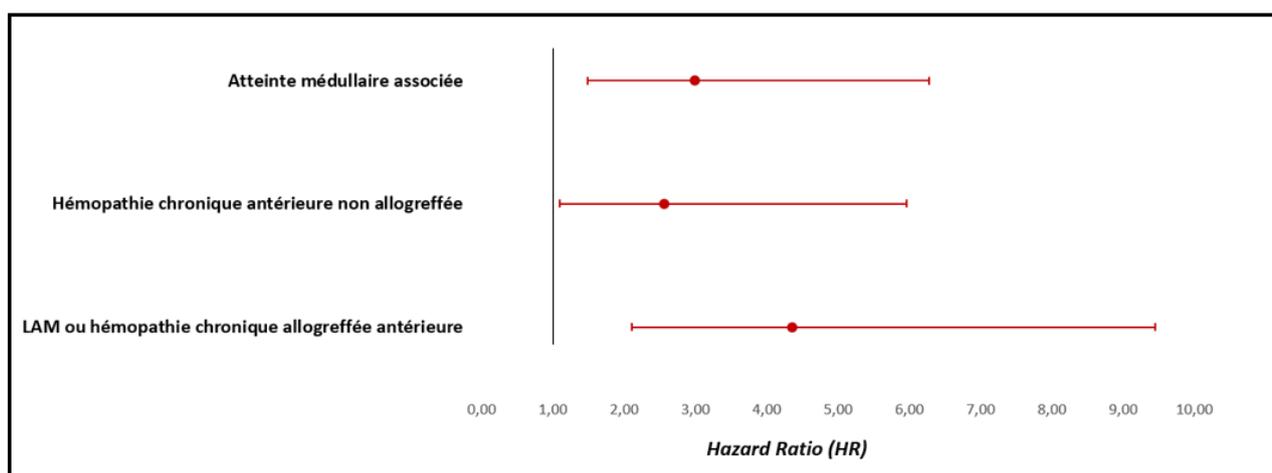


Figure 18 : Représentation des facteurs prédictifs d'une plus mauvaise survie globale selon le modèle de Cox final établi

L'association à une atteinte médullaire est associée à une survie globale plus courte,

avec un HR à 2,99 (IC₉₅ : [1,49 ; 6,28]). L'antécédent d'hémopathie myéloïde chronique non allogreffée est également pronostique d'une plus mauvaise survie globale dans ce travail, avec un HR à 2,56 (IC₉₅ : [1,09 ; 5,96]). L'antécédent d'hémopathie myéloïde chronique allogreffée ou de leucémie aiguë myéloïde confère un pronostic plus défavorable, avec un HR à 4,36 (IC₉₅ : [2,11 ; 9,45]).

DISCUSSION

Le sarcome myéloïde est une pathologie hétérogène avec des localisations diverses. Au diagnostic, le TEP-scanner au ^{18}F FDG est particulièrement sensible pour la détection de ces sarcomes granulocytaires, avec 96,6% de sensibilité dans ce travail. Sa réalisation au diagnostic paraît importante pour connaître l'ensemble des localisations initiales, qu'il paraît nécessaire de réévaluer au cours du traitement pour ne pas méconnaître une progression. Il reste néanmoins indispensable de garder à l'esprit que l'absence de lésion hypermétabolique au TEP-scanner n'élimine pas la présence d'un sarcome myéloïde, comme cela est montré pour le patient de ce travail ayant une lésion prostatique non avide de glucose.

A la réévaluation, le TEP-scanner connaît une place majeure pour les hémopathies lymphoïdes matures (82,83). Pour le sarcome myéloïde, nous pouvons observer dans ce travail qu'il existe une relation franche entre la survie globale et le score de Deauville. De plus, il est aussi observé une bonne corrélation entre ce score et la réponse cytologique au myélogramme lorsqu'il existe une atteinte médullaire associée. Le choix de discriminer « réponse métabolique complète » et « absence de réponse métabolique complète » a été effectué car, contrairement aux lymphomes, la « réponse partielle » correspond à un traitement insuffisant et donc par extrapolation à un échec de traitement dans le cadre des LAM. L'utilisation de ce score pour réévaluation du sarcome myéloïde paraît intéressante et discriminante mais a ses limites devant les discordances observées chez certains patients.

L'utilisation d'autres paramètres pour la réévaluation de l'hémopathie peut être envisagée. Devant les résultats de ce travail, le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ne paraît pas être une alternative intéressante. La différence de survie globale médiane en fonction du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ avec le seuil de 66% n'est pas significative contrairement aux analyses réalisées avec le score de

Deauville. En effet, il a déjà été montré pour le lymphome diffus à grandes cellules B que son utilisation est peu contributive lorsque le SUV_{max} est inférieur à 10 g/cm^3 au diagnostic (123), ce qui représente près de la moitié de la population de notre étude, le SUV_{max} médian étant de $9,9 \text{ g/cm}^3$. De plus, il n'est pas rare qu'il persiste un hypermétabolisme résiduel sur des lésions inflammatoires locales sans caractère tumoral, dont l'interprétation reste difficile (124).

En revanche, l'utilisation du $\Delta TMTV$ et du ΔTLG total lors de la réévaluation paraît prometteuse. Premièrement, chez les patients en réponse cytologique complète au myélogramme mais ayant un score de Deauville restant supérieur ou égal à 4, nous pouvons voir que cette discordance est outrepassée par le fait qu'il existe une grande diminution du TMTV et du TLG total. De plus, lorsque le $\Delta TMTV$ ou le ΔTLG total est supérieur à 66%, il est montré une survie globale significativement plus importante. Ces précédents éléments suggèrent que l'utilisation du volume métabolique pourrait être intéressante dans l'évaluation de la réponse au traitement et pourrait éventuellement aider à guider la stratégie thérapeutique. Il est néanmoins important de souligner les limites du volume métabolique. Pour rappel, celui-ci est calculé pour chaque lésion distincte, où est inclus chaque voxel dont le SUV est supérieur à 41% du SUV_{max} de cette même lésion (79). S'il est noté une diminution importante de SUV_{max} pour une lésion donnée lors de la réévaluation, il est possible que le volume métabolique soit peu modifié, celui-ci étant déterminé avec le SUV_{max} de la lésion lors de la réévaluation et non avec le SUV_{max} de la lésion avant réévaluation. Ces limites suggèrent donc que le ΔTLG total pourrait être un paramètre des plus intéressants, étant calculé à l'aide du SUV_{moyen} et du MTV, dont les limites de l'un peuvent être atténuées par les forces de l'autre.

Les profils mutationnels sur moelle et sarcome ont été comparés chez 45 patients. Il n'est pas retrouvé de mutation franchement surreprésentée par rapport à la population présentant une LAM de novo (125) en dehors d'une proportion plus importante de mutations d'*ASXL1* (60), probablement augmentée devant la présence de nombreux patients ayant une hémopathie antérieure au sarcome. Cela amène à conclure que la réalisation du NGS sur sarcome ne paraît pas nécessaire lorsqu'il existe une atteinte médullaire associée, la biologie moléculaire sur moelle suffisant pour orienter la prise en charge.

Parmi les patients ayant été classifiés en sarcomes myéloïdes isolés, 5 d'entre eux présentent également des mutations au NGS sur moelle malgré une cytologie sanguine et médullaire sans particularité, dont 4 avec des VAF élevées. Cela suggère que ces patients ont une atteinte médullaire détectable sur le plan moléculaire, non encore identifiable sur le plan cytologique. Par ailleurs, 4 de ces 5 patients sont décédés après rechute précoce durant leur prise en charge, contribuant à une moins bonne survie globale du groupe « sarcome isolé ». Ces patients avec présence de mutations sur moelle sont probablement à considérer de moins bon pronostic que les authentiques sarcomes myéloïdes isolés. Cela souligne l'intérêt de réaliser un NGS sur moelle lorsqu'il est diagnostiqué un sarcome myéloïde d'allure isolée même lorsque le myélogramme est normal afin de pouvoir adapter la prise en charge thérapeutique. Il reste néanmoins important de différencier une authentique atteinte médullaire d'une hématopoïèse clonale de signification indéterminée (126).

Aucun lien n'a été établi entre les paramètres évalués au TEP-scanner et les données de biologie moléculaire. Aucune analyse statistique n'a été envisagée et réalisée devant les faibles effectifs de chaque mutation retrouvée. Néanmoins, aucune tendance n'a

été observée sur le plan descriptif.

La biologie moléculaire a une place très importante pour la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes, notamment en permettant de stratifier la prise en charge à l'aide du risque selon l'ELN 2022 (32). L'utilisation de cette classification sur sarcome granulocyttaire n'a jamais été étudiée. Néanmoins, son utilisation sur sarcome isolé impliquerait d'avoir un caryotype et des analyses moléculaires sur la biopsie. L'obtention d'un caryotype sur sarcome est difficile voire impossible lorsque le sarcome myéloïde n'est pas suspecté, le caryotype nécessitant la présence de cellules viables. Afin d'étudier l'apport potentiel de la classification du risque selon l'ELN 2022, il serait important de pallier les difficultés d'obtenir les caractéristiques cytogénétiques sur sarcome et d'évaluer les techniques alternatives. En effet, les translocations responsables de la production d'un transcrite de fusion peuvent indirectement être détectées par la RT-MLPA (41). De plus, la recherche de CNV (*Copy Number Variation*) peut également permettre de détecter indirectement des anomalies chromosomiques quantitatives (127). Les techniques de cytogénétique standard sont rapides et peu coûteuses mais pourraient possiblement être substituées par des techniques de biologie moléculaire lorsqu'il n'y a pas d'autre alternative.

Chez les patients sans antécédent de LAM ou d'hémopathie myéloïde chronique prise en charge de façon intensive, la chimiothérapie intensive permet un taux de réponse complète de 75%, avec une survie globale médiane non atteinte dans cette étude. Ces données sous chimiothérapie intensive s'apparentent à celles disponibles pour la LAM (98). L'utilisation des régimes de chimiothérapie intensive paraît donc adaptée pour la prise en charge des sarcomes myéloïdes. Les autres traitements utilisés pour les LAM permettent également l'obtention de réponses, parfois prolongées, comme cela est observé avec les

agents hypométhylants ou pour la cytarabine à faible dose. Néanmoins, la survie globale médiane est nettement inférieure sous ces régimes thérapeutiques. Ces résultats sont cependant aggravés par le fait que ces molécules ne sont utilisées que chez les patients âgés, non éligibles à un traitement intensif ou en rechute/réfractaire, situations en elles-mêmes de pronostic plus défavorable. Ces molécules ont donc une place importante en l'absence de ressource thérapeutique intensive.

L'analyse multivariée montre que les antécédents d'hémopathie myéloïde, aiguë ou chronique, allogreffée ou non, sont un facteur pronostic défavorable pour la survie globale au diagnostic de sarcome granulocytaire. Cela est attendu, s'apparentant aux données pour les LAM secondaires ou en rechute, de très mauvais pronostic (128).

L'évolution naturelle du sarcome myéloïde isolé vers une authentique leucémie aiguë myéloïde est bien décrite, avec une médiane allant de 5 à 12 mois (93). L'analyse multivariée montre aussi que l'association à une atteinte médullaire est un facteur pronostique défavorable indépendant sur la survie globale. Cet élément souligne l'intérêt potentiel d'une prise en charge précoce du sarcome myéloïde, même si le sarcome granulocytaire est isolé et asymptomatique. Néanmoins, les patients ayant un antécédent d'hémopathie chronique non traitée de façon intensive ont été considérés avec atteinte médullaire associée et grèvent déjà le pronostic de l'hémopathie par le caractère secondaire de celle-ci, ajoutant un biais à cette analyse.

Concernant les limites de ce travail non précédemment citées, l'ensemble de cette étude repose sur des données rétrospectives. La réalisation d'études prospectives dédiées pour chaque élément de ce travail pourrait permettre d'appuyer les résultats montrés. Cela

est par exemple nécessaire pour montrer formellement l'intérêt et l'apport du TEP-scanner de réévaluation pour le sarcome myéloïde, en étudiant davantage les paramètres prenant en compte le volume métabolique (TMTV et TLG total). De plus, malgré un nombre élevé de patients inclus par rapport à la majorité des travaux réalisés sur les sarcomes myéloïdes, l'effectif global reste faible pour permettre l'obtention de résultats significatifs et robustes, en particulier pour les analyses en sous-groupes. Cela est accentué par le fait que les patients n'ont pas tous bénéficié d'un examen de cytogénétique, de biologie moléculaire ou d'un TEP-scanner durant leur prise en charge, réduisant d'autant plus les effectifs. En effet, en dehors des limites présentées précédemment pour la cytogénétique et la biologie moléculaire, aucun TEP-scanner n'a été réalisé pour les patients dont le caractère réfractaire au traitement était identifiable cliniquement, limitant le nombre d'exams disponibles pour les échecs de traitement évidents.

Conclusion

Le sarcome myéloïde est une pathologie rare dont le diagnostic est difficile. Le TEP-scanner au ^{18}F FDG est un examen sensible pour détecter ces sarcomes granulocytaires. Son utilisation pour la réévaluation de l'hémopathie est prometteuse et discriminante à l'aide du score de Deauville. L'utilisation de ce score pourrait être améliorée en prenant en compte de façon conjointe l'intensité et le volume de l'hypermétabolisme pour les sarcomes myéloïdes.

Selon les résultats de ce travail, la réalisation des examens de biologie moléculaire sur sarcome ne serait un apport que lorsqu'il n'existe pas d'atteinte médullaire associée. En revanche, la réalisation d'un NGS myéloïde systématique sur moelle paraît importante pour rechercher l'atteinte médullaire, permettant d'orienter la prise en charge en fonction du risque selon l'ELN 2022. Cette classification de risque doit faire l'objet d'études complémentaires pour évaluer l'impact pronostique des mutations sur sarcome myéloïde isolé et la place de l'indication d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1703-19.
2. Yossi S, de Talhouet S, Ducastelle-Leprêtre S, Hassouni A, Pigné G, Selmaji I, et al. Radiothérapie des chloromes ou sarcomes granulocytiques : revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2016;20(1):60-5.
3. Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, Roberts KB, Xu ML, Seropian SE, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. *Blood Rev*. mai 2021;47:100773.
4. Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, Baran Y. Granulocytic sarcoma: a systematic review.
5. Goyal G, Bartley AC, Patnaik MM, Litzow MR, Al-Kali A, Go RS. Clinical features and outcomes of extramedullary myeloid sarcoma in the United States: analysis using a national data set. *Blood Cancer J*. 25 août 2017;7(8):e592-e592.
6. Harris AC, Kitko CL, Couriel DR, Braun TM, Choi SW, Magenau J, et al. Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *Haematologica*. 1 févr 2013;98(2):179-84.
7. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, Campidelli C, Bacci F, Piccioli M, et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 1 févr 2007;21(2):340-50.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol*. août 1976;33(4):451-8.
9. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):111-21.
10. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. juin 2020;31(6):697-712.
11. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 1 nov 2006;107(9):2099-107.
12. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. oct 2015;51(15):2254-68.
13. Juliusson G, Hough R. Leukemia. In: Stark DP, Vassal G, éditeurs. *Progress in Tumor Research* [Internet]. S. Karger AG; 2016 [cité 28 mai 2023]. p. 87-100. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/447076>
14. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, Vyas P, Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down

Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep.* oct 2016;11(5):333-41.

15. Duployez N, Largeaud L, Duchmann M. Prognostic impact of DDX41 germline mutations in intensively treated acute myeloid leukemia patients: an ALFA-FILO study. *Blood.* 2022;140(7):756-68.
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2391-405.
17. Piaton E, Fabre M, Goubin-Versini I, Bretz-Grenier MF, Courtade-Saïdi M, Vincent S, et al. Guidelines for May-Grünwald-Giemsa staining in haematology and non-gynaecological cytopathology: recommendations of the French Society of Clinical Cytology (SFCC) and of the French Association for Quality Assurance in Anatomic and Cytologic Pathology (AFA). *Cytopathology.* oct 2016;27(5):359-68.
18. Luquet I. Cytologie et cytogénétique des LAP et des LAM CBF [Internet]. 2014 [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.aihemato.com/cours/cytologie-et-cytogenetique-des-leucemies-aigues-myeloides/>
19. Jost E, Herwartz R, Hoß M, Vankann L, Fuchs R. Cup-like blasts in acute myeloid leukemia: CLB in AML. *Am J Hematol.* sept 2015;90(9):847-8.
20. Swirsky DM, Richards SJ. Laboratory diagnosis of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* mars 2001;14(1):1-17.
21. Charpentier A, Demory JL. Détection de la myéloperoxydase par technique cytochimique en hématologie. 2016;
22. Dhurba G. laboratorytests. 2018 [cité 29 mai 2023]. Myeloperoxidase (MPO) Stain : Purpose, Principle, Procedure and Interpretation. Disponible sur: <https://laboratorytests.org/myeloperoxidase-mpo-stain/>
23. Villamor N, Zarco MA, Rozman M, Ribera JM, Feliu E, Montserrat E. Acute myeloblastic leukemia with minimal myeloid differentiation: phenotypical and ultrastructural characteristics. *Leukemia.* 1 juill 1998;12(7):1071-5.
24. Voso MT, Ottone T, Lavorgna S, Venditti A, Maurillo L, Lo-Coco F, et al. MRD in AML: The Role of New Techniques. *Front Oncol.* 23 juill 2019;9:655.
25. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica.* janv 2019;104(1):113-9.
26. Baer MR, Stewart CC, Lawrence D, Arthur DC, Byrd JC, Davey FR, et al. Expression of the Neural Cell Adhesion Molecule CD56 Is Associated With Short Remission Duration and Survival in Acute Myeloid Leukemia With t(8; 21)(q22; q22). *Blood.* 15 août 1997;90(4):1643-8.
27. Chen X, Cherian S. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med.* déc 2017;37(4):753-69.
28. Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KBJ, Mellink CHM, et al. Monosomal Karyotype in Acute Myeloid Leukemia: A Better Indicator of Poor Prognosis Than a Complex Karyotype. *J Clin Oncol.* 10 oct 2008;26(29):4791-7.
29. Harb A, Tan W, Wilding GE, Battiwalla M, Sait SNJ, Wang ES, et al. Acute myeloid leukemia and diabetes insipidus with monosomy 7. *Cancer Genet Cytogenet.* avr 2009;190(2):97-100.

30. Van Den Berghe H, Michaux L. 5q-, twenty-five years later: a Synopsis. *Cancer Genet Cytogenet.* mars 1997;94(1):1-7.
31. Martinez-Climent JA, Comes AM, Vizcarra E, Reshmi S, Benet I, Marugan I, et al. Variant Three-Way Translocation of Inversion 16 in AML-M4Eo Confirmed by Fluorescence In Situ Hybridization Analysis. *Cancer Genet Cytogenet.* avr 1999;110(2):111-4.
32. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 22 sept 2022;140(12):1345-77.
33. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 26 janv 2017;129(4):424-47.
34. Falini B, Brunetti L, Martelli MP. How I diagnose and treat *NPM1* -mutated AML. *Blood.* 4 févr 2021;137(5):589-99.
35. Dillon R, Potter N, Freeman S, Russell N. How we use molecular minimal residual disease (MRD) testing in acute myeloid leukaemia (AML). *Br J Haematol.* avr 2021;193(2):231-44.
36. Duployez N, Nibourel O, Marceau-Renaut A, Willekens C, Helevaut N, Caillault A, et al. Minimal residual disease monitoring in *t* (8;21) acute myeloid leukemia based on *RUNX1-RUNX1T1* fusion quantification on genomic DNA: Minimal residual disease monitoring in *t* (8;21) acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* juin 2014;89(6):610-5.
37. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med.* 3 août 2017;377(5):454-64.
38. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3* -Mutated AML. *N Engl J Med.* 31 oct 2019;381(18):1728-40.
39. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1* -Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 21 avr 2022;386(16):1519-31.
40. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 10 août 2017;130(6):722-31.
41. Larson T. Analyse moléculaire par une technique innovante de plus de cinquante translocations récurrentes dans les leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte. Étude rétrospective de deux cent vingt-trois cas pris en charge au Centre Henri Becquerel de Rouen entre 2008 et 2013. 2014;
42. Yang F, Anekpuranang T, Press RD. Clinical Utility of Next-Generation Sequencing in Acute Myeloid Leukemia. *Mol Diagn Ther.* févr 2020;24(1):1-13.
43. Ahn JS, Kim HJ. *FLT3* mutations in acute myeloid leukemia: a review focusing on clinically applicable drugs. *Blood Res.* 30 avr 2022;57(S1):S32-6.
44. Brunetti L, Gundry MC, Goodell MA. DNMT3A in Leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* févr 2017;7(2):a030320.
45. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Ann Oncol.* avr 2016;27(4):599-608.

46. Bowman RL, Levine RL. TET2 in Normal and Malignant Hematopoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* août 2017;7(8):a026518.
47. Marks JA, Wang X, Fenu EM, Bagg A, Lai C. TP53 in AML and MDS: The new (old) kid on the block. *Blood Rev.* juill 2023;60:101055.
48. Princess Maxima Center for Pediatric Oncology/Hematology, Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht, The Netherlands, Van Den Heuvel-Eibrink MM, éditeurs. *Wilms Tumor* [Internet]. Codon Publications; 2016 [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://exonpublications.com/index.php/exon/issue/view/5>
49. Huber S, Haferlach T, Meggendorfer M, Hutter S, Hoermann G, Baer C, et al. SF3B1 mutated MDS: Blast count, genetic co-abnormalities and their impact on classification and prognosis. *Leukemia.* déc 2022;36(12):2894-902.
50. Zhao Y, Cai W, Hua Y, Yang X, Zhou J. The Biological and Clinical Consequences of RNA Splicing Factor U2AF1 Mutation in Myeloid Malignancies. *Cancers.* 10 sept 2022;14(18):4406.
51. Jia W, Guo X, Wei Y, Liu J, Can C, Wang R, et al. Clinical and prognostic profile of SRSF2 and related spliceosome mutations in patients with acute myeloid leukemia. *Mol Biol Rep.* août 2023;50(8):6601-10.
52. Simon L, Spinella JF, Yao CY, Lavallée VP, Boivin I, Boucher G, et al. High frequency of germline *RUNX1* mutations in patients with *RUNX1* -mutated AML. *Blood.* 21 mai 2020;135(21):1882-6.
53. Yokota A, Huo L, Lan F, Wu J, Huang G. The Clinical, Molecular, and Mechanistic Basis of *RUNX1* Mutations Identified in Hematological Malignancies.
54. Bullinger L. *CEBPA* mutations in AML: site matters. *Blood.* 6 janv 2022;139(1):6-7.
55. Kotmayer L, Romero-Moya D, Marin-Bejar O, Kozyra E, Català A, Bigas A, et al. GATA2 deficiency and MDS / AML : Experimental strategies for disease modelling and future therapeutic prospects. *Br J Haematol.* nov 2022;199(4):482-95.
56. Gadewal N, Kumar R, Aher S, Gardane A, Gaur T, Varma AK, et al. miRNA-mRNA Profiling Reveals Prognostic Impact of *SMC1A* Expression in Acute Myeloid Leukemia. *Oncol Res Featur Preclin Clin Cancer Ther.* 29 mai 2020;28(3):321-30.
57. Smith JS, Lappin KM, Craig SG, Liberante FG, Crean CM, McDade SS, et al. Chronic loss of STAG2 leads to altered chromatin structure contributing to de-regulated transcription in AML. *J Transl Med.* déc 2020;18(1):339.
58. Eckardt JN, Stasik S, Röllig C, Sauer T, Scholl S, Hochhaus A, et al. Alterations of cohesin complex genes in acute myeloid leukemia: differential co-mutations, clinical presentation and impact on outcome. *Blood Cancer J.* 24 janv 2023;13(1):18.
59. Asada S, Fujino T, Goyama S, Kitamura T. The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies. *Cell Mol Life Sci.* juill 2019;76(13):2511-23.
60. Medina EA, Delma CR, Yang FC. ASXL1/2 mutations and myeloid malignancies. *J Hematol OncolJ Hematol Oncol.* 6 sept 2022;15(1):127.
61. Mechaal A, Menif S, Abbes S, Safra I. EZH2, new diagnosis and prognosis marker in acute myeloid leukemia patients. *Adv Med Sci.* sept 2019;64(2):395-401.
62. Liu X, Ye Q, Zhao XP, Zhang PB, Li S, Li RQ, et al. RAS mutations in acute myeloid leukaemia patients:

A review and meta-analysis. Clin Chim Acta. févr 2019;489:254-60.

63. Hayder F, Zaouak A, Frioui R, Chamli A, Jouini R, Hammami H, et al. Exceptional outcome in cutaneous myeloid sarcoma. Clin Case Rep. mars 2023;11(3):e7154.
64. Sibaud V, Vigaros E, Tavitian S, Cougoul P, De Bataille C, Campana F, et al. Accroissements gingivaux : approche pragmatique. Ann Dermatol Vénérologie. juin 2016;143(6-7):467-81.
65. Ishikawa S, Kato Y, Kabasawa T, Yoshioka C, Kitabatake K, Yamakawa M, et al. A case of myeloid sarcoma of the mandibular gingiva as extramedullary relapse of acute myeloid leukemia. Oral Maxillofac Surg. mars 2020;24(1):121-6.
66. Benites BM, Fonseca FP, Miranda-Silva W, Bruno JS, Tucunduva L, Fregnani ER. Myeloid sarcoma in the tongue. Autopsy Case Rep. 2020;10(2):e2020160.
67. Zago LBR, Ladeia AAL, Etchebehere RM, Oliveira LRD. Testicular myeloid sarcoma: case report. Rev Bras Hematol E Hemoter. 2013;35(1):68-70.
68. Sahu KK, Sherif AA, Mishra AK, Lal A, Singh A. Testicular Myeloid Sarcoma: A Systematic Review of the Literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. oct 2019;19(10):603-18.
69. Zhang X, Huang P, Chen Z, Bi X, Wang Y, Wu J. Vulvar myeloid sarcoma as the presenting symptom of acute myeloid leukemia: a case report and literature review of Chinese patients, 1999–2018. Diagn Pathol. déc 2019;14(1):126.
70. Hong ES, Longmuir SQ, Goins KM. Ocular myeloid sarcoma in a 10-year-old child. J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus. oct 2011;15(5):504-5.
71. Sahu KK, Tyagi R, Law AD, Khadwal A, Prakash G, Rajwanshi A, et al. Myeloid Sarcoma: An Unusual Case of Mediastinal Mass and Malignant Pleural Effusion with Review of Literature. Indian J Hematol Blood Transfus. déc 2015;31(4):466-71.
72. Phatharacharukul P, Fayad N, Siwiec R. Colonic Myeloid Sarcoma as a Rare Presentation of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ACG Case Rep J. juin 2020;7(6):e00407.
73. Grier DD, Al-Quran SZ, Gray B, Li Y, Braylan R. Intracranial myeloid sarcoma. Br J Haematol. sept 2008;142(5):681-681.
74. Zhou W lan, Wu H bing, Wang L juan, Tian Y, Dong Y, Wang Q shi. Usefulness and pitfalls of F-18-FDG PET/CT for diagnosing extramedullary acute leukemia. Eur J Radiol. janv 2016;85(1):205-10.
75. Fluorodeoxyglucose F18 | C6H11FO5 | CID 68614 - PubChem [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluorodeoxyglucose-F18>
76. Résumé des caractéristiques du produit - METATRACE FDG, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67244392&typedoc=R>
77. Vodovar D, Aboab J, Silva S, Tournier N, pour la Commission de recherche translationnelle de la SRLF. Comprendre la tomographie par émission de positons (TEP) — une modalité d'imagerie pour la réanimation ? Oziel J, Charles PE, éditeurs. Médecine Intensive Réanimation. juill 2019;28(4):347-52.
78. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. Mol Imaging Biol. févr

2019;21(1):1-10.

79. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2014;41(9):1735-43.
80. Major A, Hammes A, Schmidt MQ, Morgan R, Abbott D, Kamdar M. Evaluating Novel PET-CT Functional Parameters TLG and TMTV in Differentiating Low-grade Versus Grade 3A Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. janv 2020;20(1):39-46.
81. Ayers EC, Fardin S, Gholami S, Alavi A, Mato AR. Personalized Management Approaches in Lymphoma. *PET Clin*. juill 2016;11(3):209-18.
82. John J, Oommen R, Hephzibah J, Mathew D, Korula A, Shanthly N, et al. Validation of deauville score for response evaluation in hodgkin's lymphoma. *Indian J Nucl Med*. 2023;38(1):16.
83. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. janv 2009;50(8):1257-60.
84. Mantzarides M, Bonardel G, Fagot T, Gontier E, Soret M, Revel TD, et al. Granulocytic Sarcomas Evaluated With F-18-Fluorodeoxyglucose PET. *Clin Nucl Med*. févr 2008;33(2):115-7.
85. Aschoff P, Häntschel M, Öksüz M, Werner MK, Lichy M, Vogel W, et al. Integrated FDG-PET/CT for detection, therapy monitoring and follow-up of granulocytic sarcoma: Initial results. *Nuklearmedizin*. 2009;48(05):185-91.
86. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. avr 2017;18(4):e206-17.
87. Choi KH, Song JH, Kwak YK, Lee JH, Jang HS. Analysis of PET parameters predicting response to radiotherapy for myeloid sarcoma. *Albano D, éditeur. PLOS ONE*. 20 déc 2021;16(12):e0261550.
88. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of Clinical and Subclinical Tumour Response Using [18F]-fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography: Review and 1999 EORTC Recommendations.
89. Nollevaux MC, Delos M, Noël H, Sonet A, Rosière A, Théate I. Localisation cœcale d'un sarcome myéloïde a-leucémique : un diagnostic difficile. *Ann Pathol*. oct 2004;24(5):436-9.
90. Menasce, Banerjee, Beckett, Harris. Extra-medullary myeloid tumour (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases: Extra-medullary myeloid tumour. *Histopathology*. mai 1999;34(5):391-8.
91. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: Report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*. 15 mars 2002;94(6):1739-46.
92. Chen J, Yanuck RR, Abbondanzo SL. c-Kit (CD117) Reactivity in Extramedullary Myeloid Tumor/Granulocytic Sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:1448-52.
93. Bakst R, Powers A, Yahalom J. Diagnostic and Therapeutic Considerations for Extramedullary Leukemia. *Curr Oncol Rep*. juill 2020;22(7):75.
94. Ellison RR, Holland JF, Weil M, Jacquillat C, Boiron M, Bernard J, et al. Arabinosyl Cytosine: A Useful

Agent in the Treatment of Acute Leukemia in Adults. *Blood*. 1 oct 1968;32(4):507-23.

95. Bornstein RS, Kennedy BJ. Daunorubicine in Acute Myelogenous Leukemia in Adults. *J Am Med Assoc*. 17 févr 1969;207(7):1301-6.
96. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 9 janv 2020;135(2):85-96.
97. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 24 sept 2009;361(13):1249-59.
98. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 18 juin 2015;125(25):3878-85.
99. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S, et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia*. 1 juin 2003;17(6):1100-3.
100. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 10 sept 2018;36(26):2684-92.
101. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol*. avr 2003;82(4):231-5.
102. Löwenberg B, Pabst T, Maertens J, Van Norden Y, Biemond BJ, Schouten HC, et al. Therapeutic value of clofarabine in younger and middle-aged (18-65 years) adults with newly diagnosed AML. *Blood*. 23 mars 2017;129(12):1636-45.
103. Arlin ZA, Feldman EJ, Mittelman A, Ahmed T, Puccio C, Chun HG, et al. Amsacrine is safe and effective therapy for patients with myocardial dysfunction and acute leukemia. *Cancer*. 15 sept 1991;68(6):1198-200.
104. Pigneux A, Harousseau JL, Witz F, Sauvezie M, Bene MC, Luquet I, et al. Addition of Lomustine to Idarubicin and Cytarabine Improves the Outcome of Elderly Patients With De Novo Acute Myeloid Leukemia: A Report From the GOELAMS. *J Clin Oncol*. 20 juin 2010;28(18):3028-34.
105. Schnetzke U, Fix P, Spies-Weissbart B, Schrenk K, Glaser A, Fricke HJ, et al. Efficacy and feasibility of cyclophosphamide combined with intermediate- dose or high-dose cytarabine for relapsed and refractory acute myeloid leukemia (AML). *J Cancer Res Clin Oncol*. août 2014;140(8):1391-7.
106. Im A, Amjad A, Agha M, Raptis A, Hou JZ, Farah R, et al. Mitoxantrone and Etoposide for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia Patients in First Relapse. *Oncol Res Featur Preclin Clin Cancer Ther*. 7 juin 2016;24(2):73-80.
107. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 11 juin 2020;135(24):2137-45.
108. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 16 juill 2015;126(3):291-9.

109. Singh SN, Cao Q, Gojo I, Rapoport AP, Akpek G. Durable complete remission after single agent decitabine in AML relapsing in extramedullary sites after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* juill 2012;47(7):1008-9.
110. Antar A, Otrrock ZK, Kharfane-Dabaja M, Salem Z, Aractingi S, Mohty M, et al. Azacitidine in the treatment of extramedullary relapse of AML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* juill 2013;48(7):994-5.
111. Okamoto H, Kamitsuji Y, Komori Y, Sasaki N, Tsutsumi Y, Miyashita A, et al. Durable Remission of Chemotherapy-Refractory Myeloid Sarcoma by Azacitidine. *Tohoku J Exp Med.* 2021;254(2):101-5.
112. Sato K, Tsukada N, Inamura J, Komatsu S, Sato K, Yamamoto M, et al. Successful Treatment of Myeloid Sarcoma in an Elderly Patient with Myelodysplastic Syndrome with Reduced-Dose Azacitidine. *Tauro S, éditeur. Case Rep Hematol.* 21 avr 2021;2021:1-8.
113. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 13 août 2020;383(7):617-29.
114. Kim RS, Yaghy A, Wilde LR, Shields CL. An Iridociliochoroidal Myeloid Sarcoma Associated With Relapsed Acute Myeloid Leukemia With *FLT3-ITD* Mutation, Treated With Gilteritinib, an *FLT3* Inhibitor. *JAMA Ophthalmol.* 1 avr 2020;138(4):418.
115. Piccaluga PP, Martinelli G, Rondoni M, Malagola M, Gaitani S, Isidori A, et al. Gemtuzumab Ozogamicin for Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia and Myeloid Sarcomas. *Leuk Lymphoma.* sept 2004;45(9):1791-5.
116. Ibrahim M, Chen R, Vogel A, Panse K, Bhyravabhotla K, Harris K, et al. Treatment of myeloid sarcoma without bone marrow involvement with gemtuzumab ozogamicin-containing regimen. *Leuk Res.* juill 2021;106:106583.
117. Chevallier P, Mohty M, Lioure B, Michel G, Contentin N, Deconinck E, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Myeloid Sarcoma: A Retrospective Study From the SFGM-TC. *J Clin Oncol.* 20 oct 2008;26(30):4940-3.
118. Chevallier P, Labopin M, Cornelissen J, Socie G, Rocha V, Mohty M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for isolated and leukemic myeloid sarcoma in adults: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 1 sept 2011;96(9):1391-4.
119. Bakst R, Wolden S, Yahalom J. Radiation Therapy for Chloroma (Granulocytic Sarcoma). *Int J Radiat Oncol.* avr 2012;82(5):1816-22.
120. Imrie KR. Isolated Chloroma: The Effect of Early Antileukemic Therapy. *Ann Intern Med.* 1 sept 1995;123(5):351.
121. Movassaghian M, Brunner AM, Blonquist TM, Sadrzadeh H, Bhatia A, Perry AM, et al. Presentation and outcomes among patients with isolated myeloid sarcoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Leuk Lymphoma.* 3 juin 2015;56(6):1698-703.
122. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 22 juill 2010;116(3):354-65.

123. Itti E, Blanc-Durand P, Berriolo-Riedinger A, Kanoun S, Kraeber-Bodéré F, Meignan M, et al. Validation of the $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ for Interim PET Interpretation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma on the Basis of the GAINED Clinical Trial. *J Nucl Med.* 21 sept 2023;jnumed.123.265871.
124. De Boer JW, Pennings ERA, Kleinjan A, Van Doesum JA, Spanjaart AM, Mutsaers PGNJ, et al. Inflammatory reactions mimic residual or recurrent lymphoma on [18F]FDG-PET/CT after CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 28 août 2023;bloodadvances.2023010665.
125. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 30 mai 2013;368(22):2059-74.
126. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2 juill 2015;126(1):9-16.
127. Meena JP, Pathak N, Gupta AK, Bakhshi S, Gupta R, Makkar H, et al. Molecular evaluation of gene mutation profiles and copy number variations in pediatric acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* nov 2022;122:106954.
128. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 17 sept 2015;373(12):1136-52.

AUTEUR : Nom : DUFOSSÉ

Prénom : Maxime

Date de soutenance : 26 octobre 2023

Titre de la thèse : Intérêt du TEP-scanner et de la biologie moléculaire pour la prise en charge du sarcome myéloïde : étude rétrospective multicentrique dans les Hauts-de-France

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Hématologie

DES : Hématologie

Mots-clés : Sarcome myéloïde – Sarcome granulocyttaire – TEP-scanner – Biologie moléculaire – Chlorome

Résumé :

Introduction : Le sarcome myéloïde est défini par une prolifération extramédullaire myéloïde immature altérant l'architecture du tissu envahi. Il s'agit d'une entité rare dont la prise en charge est calquée sur celle de la LAM, faute d'études dédiées. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'apport de l'utilisation du TEP-scanner au ¹⁸FDG au diagnostic et pour la réévaluation. Le profil moléculaire des sarcomes est par la suite étudié.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique. Ont été mesurés sur les TEP-scanner les SUV_{max}, les TMTV et les TLG totaux pour chaque examen, avec détermination du score de Deauville et calcul des Δ SUV_{max}, Δ TMTV et Δ TLG totaux à la réévaluation, témoins d'une bonne réponse métabolique si supérieurs à 66% dans ce travail. La survie globale (OS) médiane a été déterminée selon les paramètres du TEP-scanner et la comparaison des courbes de survie a été réalisée à l'aide du test du *log-rank*. Les NGS myéloïdes avec un panel de 36 gènes ont été réalisés sur moelle et sarcome.

Résultats : Soixante-neuf patients ont été inclus. Vingt-quatre patients ont une atteinte extramédullaire isolée. La sensibilité du TEP-scanner pour détecter le sarcome au diagnostic est de 96,6%. A la réévaluation, les patients ayant un score de Deauville inférieur ou égal à 3 ont une OS médiane de 68,7 mois contre 7,2 mois pour les scores de Deauville supérieurs ou égaux à 4 (p=0,01). Les patients ayant un Δ TMTV ou un Δ TLG total supérieur à 66% ont une OS médiane de 68,7 mois contre 6,9 mois lorsque ces mesures sont inférieures à 66% (p<0,001). Les mutations les plus fréquentes sur sarcome touchent les gènes *NPM1* (32,1%), *ASXL1* (18,9%) et *TET2* (18,9%), de façon semblable aux mutations retrouvées sur moelle.

Conclusion : Le TEP-scanner au ¹⁸FDG est un examen d'intérêt pour la détection et la réévaluation des sarcomes myéloïdes. Le NGS myéloïde sur moelle paraît indispensable pour rechercher une atteinte médullaire lorsque le sarcome myéloïde paraît isolé. Le NGS myéloïde sur sarcome paraît être un apport s'il n'existe pas d'atteinte médullaire associée mais l'impact pronostique des mutations retrouvées sur sarcome reste inconnu et nécessite des études complémentaires.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bruno QUESNEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Nicolas DUPLOYEZ
Monsieur le Docteur Romain DUBOIS
Monsieur le Docteur Gauthier DELABY

Directeur de thèse : Madame le Docteur Laure GOURSAUD